

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Psiquiatría



TESIS DOCTORAL

**Marcadores inflamatorios en los trastornos de la conducta alimentaria
en relación a los antecedentes traumáticos y otros parámetros clínicos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Alberto Rodríguez Quiroga

Directora

Marina Francisca Díaz-Marsá

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA



TESIS DOCTORAL

**MARCADORES INFLAMATORIOS EN LOS TRASTORNOS DE LA CONDUCTA
ALIMENTARIA EN RELACIÓN A LOS ANTECEDENTES TRAUMÁTICOS Y
OTROS PARÁMETROS CLÍNICOS**

PRESENTADA POR

Alberto Rodríguez Quiroga

DIRECTORA

Dra. Marina Francisca Díaz-Marsá

Madrid, España

2015

“El no querer, desesperadamente, ser uno mismo, sino ser diferente y querer al mismo tiempo desesperadamente ser uno mismo es una desesperación que, sin duda, tiene relación especial con la muerte.”

Binswanger (El caso de Ellen West)

“Nunca Madame Bovary estuvo tan bella como en esta época: tenía esa indefinible belleza que resulta de la alegría, del entusiasmo, del éxito y que no es más que la armonía del temperamento con las circunstancias.”

Gustave Flaubert (Madame Bovary)

Marcadores inflamatorios en los trastornos de la conducta alimentaria en relación a los antecedentes traumáticos y otros parámetros clínicos

Alberto Rodríguez Quiroga

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:
DOCTOR

Directora:
Dra. Marina Díaz Marsá

Línea de Investigación:
Trastornos de la Conducta Alimentaria
Programa de Doctorado en Investigación Biomédica RD 99/2011

Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Medicina, Departamento de Psiquiatría
Madrid, España
2015



Jean Louis Théodore Géricault - La Balsa de la Medusa

Para, pero también por, Diana

Agradecimientos

A mis padres, Carmen Quiroga Vázquez y Francisco Rodríguez Agulló. Ellos me pusieron en el camino de ser la persona en la que me he convertido. Este proyecto no tendría sentido sin ellos.

Al Profesor Juan-José López Ibor, del que tuve la fortuna de aprender de cada una de las lecciones que impartió.

A la Dra. Marina Díaz-Marsá, directora de tesis, psiquiatra, profesional y confidente. Siempre presente. Desde el primer momento, me facilitó el trabajo e introdujo en este apasionante mundo.

Al Dr. Celso Arango, de reconocido prestigio mundial, su auténtico mérito es saber transmitir y divulgar todo el conocimiento que posee y formar a jóvenes profesionales en el campo de la investigación. Gracias por apostar por mi y permitirme escribir esta tesis. A la Dra. Covadonga Martínez Díaz-Caneja, cuya capacidad deductiva y agilidad mental son envidiables, por su apoyo en la elaboración de este trabajo.

Al Dr. Antonio Pelaz, que es la persona a la que me querría parecer. Sus valiosos consejos profesionales, acompañados de una cordial amistad, han guiado los primeros años de mi carrera profesional. Gracias, amigo.

A todas y cada una de las pacientes que han colaborado y permitido el estudio y a todas las que quedan por tratar. Vosotras sois el verdadero motivo.

A mis compañeros de profesión, amigos durante cuatro años de residencia, María, Bea, Ricardo, Lina, José y Rafa, con los que he podido debatir largo y tendido sobre Psiquiatría y he terminado incorporándoos a mi vida. Soy más viejo por vosotros.

A mis amigos Andrés, Rafa y María, que sin ningún tipo de relación con el campo de la Medicina, habéis apoyado el camino que emprendí hace largo tiempo y habéis continuado a mi lado como el primer día. Este mérito lleva vuestros momentos.

A la Luz de mi vida, la Dra. Luz María Rubio Mendoza, quien empezó a bailar un vals conmigo en una planta en construcción. Nunca dejaré de bailar contigo, mi vida. Todo lo conseguido es por ti. *Home is wherever I'm with you.*

Abreviaturas y acrónimos

TCA: Trastorno de la conducta alimentaria

AN: Anorexia nerviosa

ANR: Anorexia nerviosa restrictiva

ANCP: Anorexia nerviosa compulsivo/purgativa

BN: Bulimia nerviosa

TPA: Trastorno por atracón

IMC: Índice de masa corporal

EDI: Eating Disorder Inventory

BITE: Bulimic Investigatory Test, Edinburgh

BSQ: Escala de insatisfacción corporal *Body Shape Questionnaire*

CGI: Impresión clínica global, *Clinical Global Impression*

SCID-II: Entrevista estructurada para trastornos de la personalidad según criterios DSM-IV-R

MCMI-II: Inventario multiaxial clínico de Millon, *Millon Clinical Multiaxial Inventory*

NEO PI-R: Inventario de personalidad NEO Revisado

COPE: Inventario de Afrontamiento

TI: Cuestionario de Traumas Infantiles de Bernstein

CAT: Cuestionario de antecedentes traumáticos de Green

EAT: Entrevista de Antecedentes traumáticos

TQ: Cuestionario para experiencias traumáticas

THS: Trauma History Screen

PBI: Instrumento de vínculo con los padres, *Bonding Parental Instrument*

FCRST: *The Free and Cued Selective Reminding Test*

FAS: Fluidez fonológica verbal

TSDM: *Test Symbol Digit Modality*

TMT: *Trail Making Test*

TLNS: *Test Letter-Number Sequencing*

TNF α : Factor de necrosis tumoral alpha

IL-1 β : Interleuquina 1 beta.

iNOS: Isoforma inducible de la óxido nítrico sintasa

COX-2: Ciclooxygenasa

I κ B α : Factor nuclear alpha potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B inhibidas

α 7nAChR: Subunidad alpha 7 del receptor nicotínico

NF κ B: Factor de transcripción nuclear κ B

MDA: Reacción de malondialdehído

TBA: Ácido tiobarbitúrico

DPGJ2: Prostaglandina antiinflamatoria J2

GR: Receptor glucocorticoideo

PPARC: Receptor gamma activado por el proliferador peroxisomal

Lista de ilustraciones, cuadros, tablas, gráficos y figuras

Ilustraciones

Ilustración 0-1: Agripina La Mayor. (14 a. C.- 33 d. C.)	p.45
Ilustración 0-2: Richard Blankaart (1650-1704)	p.46
Ilustración 0-3: Richard Morton (1637-1698)	p.47
Ilustración 0-4: Fleury Imbert. (1793-1851)	p.48
Ilustración 0-5: Louis-Victor Marcé. (1828-1864)	p.49
Ilustración 0-6: W.S. Chipley	p.49
Ilustración 0-7: Ernst-Charles Lasègue (1816-1883)	p.50
Ilustración 0-8: William Withey Gull. (1816-1890)	p.51
Ilustración 0-9: Jean- Martin Charcot (1825-1893)	p.52
Ilustración 0-10: Sigmund Freud (1856-1939)	p.54
Ilustración 0-11: Hilde Bruch (1904-1984)	p.55
Ilustración 0-12: John P. Feighner	p.58
Ilustración 0-13: Leon Festinger (1919-1989)	p.70
Ilustración 0-14: Eric R. Kandel (1929-)	p.99
Ilustración 0-15: Pierre Janet (1859 – 1947)	p.124

Cuadros

Cuadro 1. Trauma infantil y TCA.	P.139
Cuadro 2. Criterios DSM-IV para la Anorexia nerviosa (307.1)	p.149
Cuadro 3. Criterios DSM-IV para la Bulimia nerviosa (307.51)	p.150
Cuadro 4. Criterios DSM-IV para el Trastorno de Conducta Alimentario No Especificado (307.50).	p.150
Cuadro 5. Evaluación inicial.	P.153

Tablas

Tabla 1.1. Edad de los pacientes	p.181
Tabla 1.2. Edad de los controles	p.182
Tabla 1.3. Edad de toda la muestra	p.182
Tabla 1.4. Frecuencia de diagnósticos	p.185
Tabla 1.5. Edad de inicio y tiempo de evolución de la enfermedad en las pacientes	p.186
Tabla 1.6. Frecuencia en el consumo de tabaco	p.190
Tabla 1.7. Frecuencia en el consumo de cannabis	p.191
Tabla 1.8. Frecuencia en el consumo de alcohol	p.192
Tabla 1.9. Frecuencia en el consumo de otras sustancias	p.193
Tabla 2.1. Análisis descriptivo de toda la muestra	p.194
Tabla 2.2. Análisis descriptivo de la muestra de pacientes	p.194
Tabla 2.3. Análisis descriptivo de la muestra de controles	p.194
Tabla 2.4. Análisis descriptivo de las pacientes con AN	p.195
Tabla 2.5. Análisis descriptivo de las pacientes con BN+TPA	p.195
Tabla 3. Análisis descriptivo de los ítems del NEO-PI en la muestra de pacientes	p.196
Tabla 4. Análisis descriptivo de los ítems del MCMI en la muestra de pacientes	p.196
Tabla 5. Análisis descriptivo de las escalas de alimentación en la muestra de pacientes	p.197
Tabla 6. Análisis descriptivo de las escalas de impulsividad en la muestra de pacientes	p.197
Tabla 7. Análisis descriptivo de la SCID-II en la muestra de pacientes	p.198
Tabla 8.1 Análisis descriptivo de las escalas de trauma en la muestra de pacientes	p.198
Tabla 8.2 Análisis descriptivos de las escalas de trauma en los progenitores de las pacientes	p.199
Tabla 8.3 Análisis descriptivo de la escala de afrontamiento	p.199
Tabla 8.4 Análisis descriptivo de la escala PBI	p.200
Tabla 9. Análisis descriptivo de las pruebas neuropsicológicas	p.200
Tabla 10.1. Diferencia de medias en la edad entre pacientes y controles	p.202

Tabla 10.2. Diferencia de medias en la edad de inicio y tiempo de evolución	p.203
Tabla 10.3. Diferencia de medias en el peso y la talla de las pacientes	p.205
Tabla 10.4.1. Diferencia de medias en el IMC entre grupos de pacientes	p.206
Tabla 10.4.2. Diferencia de medias en el IMC en pacientes AN según la presencia de trauma	p.208
Tabla 10.5.1. Diferencias en el consumo de tabaco según el diagnóstico	p.209
Tabla 10.5.2. Diferencias en el consumo de cannabis según el diagnóstico	p.209
Tabla 10.5.3. Diferencias en el consumo de alcohol según el diagnóstico	p.210
Tabla 10.5.4. Diferencias en el consumo de otras sustancias según el diagnóstico	p.210
Tabla 10.5.5. Diferencias en el consumo de alcohol en pacientes con antecedentes de trauma	p.211
Tabla 10.6.1. Prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov de los marcadores inflamatorios	p.212
Tabla 10.6.2. Diferencia de medias en los marcadores inflamatorios entre pacientes y controles	p.212
Tabla 10.6.3. Test ANOVA de los parámetros inflamatorios	p.215
Tabla 10.6.4. Comparaciones post-hoc	p.219
Tabla 10.6.5. Comparación de la IL- β en BN y controles	p.220
Tabla 10.7. Diferencia de medias en el NEO-PI según el diagnóstico	p.221
Tabla 10.8. Diferencia de medias en el MCMi en pacientes con trauma y sin trauma	p.222
Tabla 10.9. Diferencia de medias en las escalas de alimentación en las pacientes	p.223
Tabla 10.10.1. Diferencia de medias en las escalas de impulsividad	p.227
Tabla 10.10.2. Diferencia de medias en las escalas de impulsividad según la presencia de trauma	p.228
Tabla 10.11.1. Diferencia de medias en la SCID-II según el diagnóstico	p.229
Tabla 10.11.2. Diferencia de medias en la SCID-II según la presencia de trauma	p.230
Tabla 11.1. Diferencia en la presencia de trauma en pacientes y controles	p.231
Tabla 11.2. Diferencia en la presencia de trauma según el diagnóstico	p.233
Tabla 11.3. Diferencia de medias en las escalas de trauma según la presencia de trauma	p.234

Tabla 11.4. Diferencia de medias en las escalas de trauma en progenitores según la presencia de trauma	p.236
Tabla 11.5. Diferencia de medias en las escalas de trauma entre progenitores	p.240
Tabla 11.6. Diferencias entre pacientes TCA y progenitores	p.243
Tabla 11.7. Diferencias entre pacientes AN y progenitores	p.246
Tabla 11.8. Diferencias entre pacientes BN y progenitores	p.250
Tabla 11.9. Diferencias en el estilo de afrontamiento según la presencia de trauma	p.254
Tabla 11.10.1. Diferencia de medias en TMT según el diagnóstico	p.255
Tabla 11.10.2. Diferencia de medias en tests neuropsicológicos según la presencia de trauma	p.256
Tabla 12.1. Comparación de medias según IMC de las pacientes	p.259
Tabla 12.2. ANOVA que cumple normalidad y homocedasticidad según IMC	p.263
Tabla 12.3. ANOVA que cumple normalidad pero no homocedasticidad según IMC	p.269
Tabla 13.1. ANOVA varianzas iguales	p.275
Tabla 13.2. ANOVA varianzas distintas	p.292
Tabla 14.1. Correlaciones entre variables en toda la muestra	p.296
Tabla 14.2. Correlaciones entre variables entre pacientes con trauma	p.301
Tabla 14.3. Correlaciones entre variables en pacientes sin trauma	p.305
Tabla 15.1.1. Regresión en $TNF\alpha$, variables biológicas	p.310
Tabla 15.1.2. Regresión en $TNF\alpha$, variables clínicas	p.313
Tabla 15.2. Regresión en $IL\beta$	p.314
Tabla 15.3. Regresión en COX-2	p.318
Tabla 15.4. Regresión en iNOS	p.321
Tabla 15.5. Regresión en $\alpha 7AChR$	p.323
Tabla 15.6. Regresión en IMC	p.325
Tabla 16.1. Sensibilidad y especificidad en $IL\beta < 2,05$	p.328
Tabla 16.2. Sensibilidad y especificidad en $IL\beta < 2$	p.328
Tabla 16.3. Sensibilidad y especificidad en $TNF\alpha < 2$	p.329

Tabla 16.4. Sensibilidad y especificidad en $\text{TNF}\alpha < 2,10$ p.329

Tabla 16.5. Sensibilidad y especificidad en $\alpha 7\text{AChR}$ p.330

Gráficos

Gráfico 1.1. Frecuencia de las edades de la muestra p.181

Gráfico 1.2 .Frecuencia de las edades de los controles p.182

Gráfico 1.3. Frecuencia de todas las edades de la muestra p.183

Gráfico 1.4. Frecuencia en los diagnósticos según el diagnóstico principal p.184

Gráfico 1.5. Frecuencia en los diagnósticos p.185

Gráfico 1.6. Frecuencia en los diagnósticos de los pacientes p.186

Gráfico 1.7. Frecuencia en la edad de inicio p.187

Gráfico 1.8. Frecuencia en el tiempo de evolución p.187

Gráfico 1.9. Frecuencia en la talla p.188

Gráfico 1.10. Frecuencia en el peso p.188

Gráfico 1.11. Frecuencia en el IMC p.189

Gráfico 1.12. Frecuencia en el consumo de tabaco según el diagnóstico p.190

Gráfico 1.13. Frecuencia en el consumo de cannabis según el diagnóstico p.191

Gráfico 1.14. Frecuencia en el consumo de alcohol según el diagnóstico p.192

Gráfico 1.15. Frecuencia en el consumo de otras sustancias según el diagnóstico p.193

Gráfico 2.1. Boxplot edad de pacientes y controles p.202

Gráfico 2.2.1. Boxplot edad de inicio del trastorno según diagnóstico p.204

Gráfico 2.2.2. Boxplot tiempo de evolución del trastorno según el diagnóstico p.204

Gráfico 2.3. Boxplot del peso según el diagnóstico p.206

Gráfico 2.4. Boxplot del IMC según el diagnóstico p.207

Gráfico 3.1. Comparación de medias de la COX-2 p.217

Gráfico 3.2. Comparación de medias de la ikBa p.218

Gráfico 3.3. Comparación de medias del $\alpha 7\text{AChR}$ p.218

Gráfico 3.4. Comparación de medias de MDA	p.219
Gráfico 4.1. Trauma en pacientes y controles	p.232
Gráfico 4.2. Trauma según diagnóstico	p.234
Gráfico 5.1. Comparación de medias de la iκBa según IMC	p.266
Gráfico 5.2. Comparación de medias de BITE total según IMC	p.267
Gráfico 5.3. Comparación de medias de BITE síntomas según IMC	p.267
Gráfico 5.4. Comparación de medias de SCID histriónico según IMC	p.268
Gráfico 5.5. Comparación de medias de Aceptación según IMC	p.278
Gráfico 5.6. Comparación de medias de Negación según IMC	p.269
Gráfico 5.7. Comparación de medias de EDI desconfianza según IMC	p.273
Gráfico 5.8. Comparación de medias de BSQ total según IMC	p.273
Gráfico 5.9. Comparación de medias de BSQ IC según IMC	p.274
Gráfico 5.10. Comparación de medias de BSQ PP según IMC	p.274
Gráfico 5.11. Comparación de medias de MDA según TI	p.285
Gráfico 5.12. Comparación de medias Patrón Clínico: Fóbica de según TI	p.285
Gráfico 5.13. Comparación de medias de Patrón Clínico: Sádica según TI	p.286
Gráfico 5.14. Comparación de medias de Patología de Personalidad Grave: Esquizotípica según TI	p.286
Gráfico 5.15. Comparación de medias de Síndrome Clínico: alcohol según TI	p.287
Gráfico 5.16. Comparación de medias de BITE gravedad según TI	p.287
Gráfico 5.17. Comparación de medias de Barratt total según TI	p.288
Gráfico 5.18. Comparación de medias de Barratt cognitiva según TI	p.288
Gráfico 5.19. Comparación de medias de Barratt motora según TI	p.289
Gráfico 5.20. Comparación de medias de Trastorno de la Personalidad dependiente según TI	p.289
Gráfico 5.21. Comparación de medias de CAT delitos según TI	p.290
Gráfico 5.22. Comparación de medias de CAT sexual según TI	p.290
Gráfico 5.23. Comparación de medias de TQ según TI	p.291

Gráfico 5.24. Comparación de medias de RD libre según TI	p.291
Gráfico 5.25. Comparación de medias de RD fácil según TI	p.292
Gráfico 5.26. Comparación de medias de Trastorno límite de la personalidad según TI	p.294
Gráfico 5.27. Comparación de medias de EAT según TI	p.295
Gráfico 5.28. Comparación de medias de THS según TI	p.295
Gráfico 6.1. Correlación entre TNF α y la escala de impulsividad de Karolinska	p.302
Gráfico 6.2. Correlación entre los niveles de IL-1 β y SCID-límite.	p.303
Gráfico 6.3. Correlación entre iNOS y la escala BSQ	p.304
Gráfico 6.4. Correlación entre COX-2 y SCID-paranoide.	p.304
Gráfico 6.5 Correlación entre la escala motora de Barratt y el cuestionario TQ.	p.305
Gráfico 6.6. Correlación entre el IMC y la subescala cognitiva de la escala de Barratt	p.306
Gráfico 6.7. Correlación entre TNF α y el Cuestionario de Traumas Infantiles de Bernstein (TI)	p.307
Gráfico 6.8. Correlación entre IL-1 β e IMC.	p.308
Gráfico 6.9. Correlación entre iNOS y el ítem “Distimia” del MCMI.	p.309
Gráfico 7.1. Correlación entre TNF α y cuestionario TI de Bernstein.	p.314
Gráfico 7.2. Correlación entre la COX-2 y el peso.	p.320
Gráfico 8. Especificidad de los marcadores inflamatorios para el diagnóstico de TCA	p.330

Figuras

Figura 1. Prevalencia estimada de AN según sexos	p.71
Figura 2. Prevalencia estimada de BN según sexos	p.77

- Figura 3. Justificación de un enfoque según el endofenotipo del estudio de los análisis genéticos de trastornos con complejidad genética (Gottesman, 2013) p.97
- Figura 4. Espectro propuesto para los trastornos compulsivos (Adaptado de Montigny, 2013) p.103
- Figura 5. Modelo neurobiológico del proceso de estrés (Tomado de Sánchez, 2008) p.108
- Figura 6. Respuestas localizadas y sistémicas inducidas por las citoquinas inflamatorias y sus reacciones (Tomado de García-Moll, 1999) p.110
- Figura 7. La depresión como consecuencia de la descompensación de los mecanismos que regulan la enfermedad (Tomado de Dantzer, 2008) p.119
- Figura 8. Interacción estrés inmunológico y depresión. (Tomado de Raison, 2006) p.121
- Figura 9. Modelo biopsicosocial. (Lucas, 1981) p.131

Contenido

Agradecimientos	p.6
Abreviaturas y acrónimos	p.7
Lista de ilustraciones, cuadros, tablas, gráficos y figuras	p.9
Resumen	p.25
Abstract	p.33
1. Introducción	p.40
1.1. Introducción	p.40
1.1.1 Evolución histórica de los trastornos de la conducta alimentaria	p.43
1.1.2 Concepto, epidemiología y clasificación de los trastornos de la conducta alimentaria	p.62
1.1.2.1 Concepto	p.62
1.1.2.2 Etiología	p.63
1.1.2.3 Epidemiología y Clasificación	p.70
1.1.3. Curso y pronóstico	p.82
1.1.4 Tratamiento de los TCAs	p.85
1. 2. Personalidad y Trastornos de la Conducta Alimentaria	p.91
1.3. Endofenotipos en los TCA	p.96
1.4. Modelo neurobiológico del estrés	p.106
1.4.1. Estrés oxidativo	p.115
1.4.2. Marcadores inflamatorios y enfermedad mental	p.116
1.5. Trastornos de la Conducta Alimentaria, Trauma y estrés	p.124
1.5.1. El trauma como marcador de riesgo para la enfermedad mental	p.124
1.5.2. Trastornos de la conducta alimentaria y trauma	p.127

1.5.2.1. Modelos de enfermedad	p.127
1.5.2.2 Marcadores de riesgo	p.133
2. Justificación del proyecto	p.140
2.1 Hipótesis	p.146
2.2 Objetivos	p.147
3. Material y métodos	p.148
3.1 Diseño	p.148
3.2 Selección de la muestra	p.148
3.3 Criterios de inclusión	p.151
3.4 Criterios de exclusión	p.152
3.5 Instrumentos de evaluación clínica	p.153
3.5.1 Entrevista clínica	p.154
3.5.2 Detección de TCA	p.154
3.5.3 Escalas de evaluación	p.154
3.5.3.1 Alimentación	p.154
3.5.3.2 Clínica	p.157
3.5.3.3 Personalidad	p.157
3.5.3.4 Impulsividad	p.167
3.5.3.5 Afrontamiento	p.168
3.5.3.6 Antecedentes traumáticos	p.169
3.5.3.7 Vínculo con los padres	p.171
3.5.3.8 Neuropsicología	p.171
3.5.4 Determinación de marcadores inflamatorios en sangre	p.174
3.5.4.1 Extracción de sangre	p.174

3.5.4.2 Determinaciones bioquímicas	p.174
3.5.4.2.1. Isoformas inducibles de enzimas inflamatorias	p.174
3.5.4.2.2 Factor nuclear alpha potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B inhibidas (I κ B α)	p.175
3.5.4.2.3 Subunidad $\alpha 7$ del receptor nicotínico ($\alpha 7$ nAChR)	p.175
3.5.4.2.4 Marcadores solubles del estado de oxidativo y nitrosativo	p.177
3.5.4.2.5 Citoquinas pro-inflamatorias	p.177
3.5.4.2.6 Receptor gamma activado por el proliferador peroxisomal (PPARC)	p.178
3.6. Análisis estadísticos	p.178
4. Aspectos éticos y legales	p.180
4.1 Recursos materiales disponibles	p.180
5. Resultados	p.181
5.1 Estudio descriptivo de la muestra	p.181
5.1.1 Edad	p.181
5.1.2 Diagnóstico	p.183
5.1.3 Edad de inicio	p.186
5.1.4 Peso, talla	p.188
5.1.5 Índice de Masa Corporal (IMC)	p.189
5.1.6 Tensión Arterial (TA)	p.189
5.1.7 Consumo de sustancias	p.189
5.1.8 Impresión clínica global	p.193
5.1.9 Marcadores inflamatorios	p.194
5.1.10 NEO-PI	p.196

5.1.11 MCMI	p.196
5.1.12 Escalas de alimentación	p.197
5.1.13 Escalas de impulsividad	p.197
5.1.14 SCID-II	p.198
5.1.15 Escalas de trauma, afrontamiento y estilo relacional	p.198
5.1.15.1 Escalas de trauma	p.198
5.1.15.2 Escala de afrontamiento (COPE)	p.199
5.1.15.3 Escala de parental bonding	p.200
5.1.16 Pruebas neuropsicológicas	p.200
5.2 Estudio analítico de la muestra	p.202
5.2.1 Edad de la muestra	p.202
5.2.2 Edad de inicio y tiempo de evolución	p.203
5.2.3 Peso, talla	p.205
5.2.4 Índice de masa corporal (IMC)	p.206
5.2.5. Tensión arterial	p.208
5.2.6. Consumo de sustancias	p.209
5.2.7. Escala de impresión clínica	p.212
5.2.8. Marcadores inflamatorios	p.212
5.2.9. NEO-PI	p.221
5.2.10 MCMI	p.222
5.2.11. Escalas de alimentación	p.223
5.2.12 Escalas de impulsividad	p.226
5.2.13. SCID-II	p.229

5.3 Escalas de trauma y afrontamiento	p.231
5.3.1 Trauma en los controles vs trauma en los pacientes	p.231
5.3.2 Diferencias entre grupos de pacientes	p.234
5.3.3 Diferencias entre pacientes con trauma y sin trauma	p.234
5.3.4 Diferencias en los progenitores de las pacientes	p.236
5.3.5 Diferencias en los progenitores de las pacientes con trauma y sin trauma	p.236
5.3.6 Diferencias entre progenitores	p.240
5.3.7 Diferencias entre pacientes y progenitores	p.243
5.3.7.1 Toda la muestra	p.243
5.3.7.2 AN	p.246
5.3.7.3 BN	p.250
5.3.8 Escala COPE de afrontamiento	p.253
5.3.9 Parental Bonding Instrument	p.255
5.3.10 Pruebas neuropsicológicas	p.255
5.4. Análisis según el IMC	p.259
5.4.1 Análisis de dos muestras	p.259
5.4.2. Análisis de tres muestras	p.262
5.5. Análisis del trauma	p.275
5.5.1 Análisis del trauma sexual según el cuestionario de traumas infantiles de Bernstein	p.275
5.6 Correlaciones	p.296
5.6.1 Toda la muestra de pacientes	p.296
5.6.2 Pacientes con trauma	p.301

5.6.3 Pacientes sin trauma	p.305
5.7 Modelos de regresión en pacientes	p.310
5.7.1 TNF α	p.310
5.7.2 IL β	p.314
5.7.3 COX2	p.318
5.7.4 iNOS	p.321
5.7.5 α 7AChR	p.323
5.7.6 IMC	p.325
5.8 Sensibilidad y especificidad de los marcadores inflamatorios en el diagnóstico	p.328
5.8.1 IL β	p.328
5.8.2 TNF α	p.329
5.8.3 α 7AChR	p.330
6. Discusión	p.332
6.1 Estudio descriptivo de la muestra	p.332
6.1.1 Sexo, edad, edad de inicio y tiempo de evolución	p.332
6.1.2 Peso, talla, IMC, Tensión arterial	p.333
6.1.3 CGI	p.334
6.1.4 Consumo de sustancias	p.334
6.1.5 Marcadores inflamatorios	p.336
6.1.6 Cuestionarios de personalidad	p.336
6.1.7 Escalas de alimentación e impulsividad	p.336
6.2 Estudio analítico de la muestra	p.336
6.2.1 Peso, índice de masa corporal, tensión arterial	p.336

6.2.2. Consumo de sustancias	p.337
6.2.3 Marcadores inflamatorios	p.337
6.2.3.1 Marcadores inflamatorios y oxidativos	p.337
6.2.3.2 Marcadores antiinflamatorios	p.339
6.2.3.3 Cotinina plasmática	p.340
6.2.4 Cuestionarios de personalidad	p.340
6.2.5 Escalas de alimentación e impulsividad	p.341
6.2.6 Escalas de trauma y afrontamiento	p.342
6.2.5.1 Escalas de trauma	p.343
6.2.5.2 Escala de afrontamiento (COPE)	p.346
6.2.5.3 Escala de parental bonding	p.347
6.2.6 Neuropsicología	p.348
6.3 Análisis bivariado y multivariado de los datos	p.350
6.3.1 Impulsividad y trauma	p.350
6.3.2 IMC por grupos	p.351
6.3.3 Trauma sexual	p.353
6.3.4 Marcadores inflamatorios y variables clínicas	p.355
6.3.4.1 Para toda la muestra	p.355
6.3.4.2 Pacientes sin antecedentes de trauma	p.357
6.3.4.3 Interpretación global	p.358
6.4 Regresión	p.361
6.5 Sensibilidad y especificidad	p.362
6.6 Implicaciones clínicas y terapéuticas	p.363
6.7 Limitaciones	p.365

7. Conclusiones p.367

8. Bibliografía p.369

Resumen

Introducción

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) son un grupo de enfermedades mentales de etiología por el momento desconocida, aunque se presupone, como en la mayoría de los trastornos psiquiátricos, la participación de múltiples factores biológicos y psicosociales. Se caracterizan por una alteración persistente en los hábitos alimentarios que resulta en una afectación en la salud física o en el funcionamiento psicosocial (A.P.A. DSM-V, 2013). El inicio tiene lugar habitualmente durante la adolescencia, y se presenta con mayor frecuencia en mujeres.

Los diferentes estudios realizados hasta la fecha han identificado una serie de alteraciones en los mecanismos neurales que sustentarían al síndrome clínico descrito en los pacientes con TCA. Sin embargo, las relaciones causales entre cambios cerebrales y síndrome clínico no están claras, porque es difícil diferenciar las alteraciones primarias de los fenómenos secundarios, teniendo en cuenta que la malnutrición asociada puede producir cambios en la función neuroinmunoendocrina y que algunas de las disfunciones encontradas pudieran ser propias de la disregulación del afecto o del control de impulsos, que también aparecen alteradas en estos pacientes.

Los trastornos de la conducta alimentaria tienen la tasa de mortalidad más alta de entre todos los trastornos psiquiátricos. Al ser enfermedades que pueden adoptar un curso crónico, también tienen implicaciones económicas en lo referente a los costes por pérdida de calidad de vida, los costes por pérdidas de producción, los costes de capital humano o los costes sanitarios o de rehabilitación. Dado que no existen tratamientos específicos porque no se conoce completamente la etiopatogenia del trastorno, toda investigación encaminada a mejorar la comprensión y entendimiento de estos trastornos está justificada.

Por una parte, se sabe que el haber padecido un trauma en la infancia predispone para el desarrollo de un trastorno de la conducta alimentaria en la edad adulta (Oppenheimer, 1985; Rayworth, 2004). Por otra parte, la asociación entre la respuesta al estrés, los factores inflamatorios y la anorexia nerviosa ha sido la hipótesis propuesta en varios estudios. el estrés desencadena la producción de catecolaminas, que dan lugar a mediadores proinflamatorios como citoquinas o interleuquinas (Lucas, 2006). Han

aparecido cambios estadísticamente significativos en los niveles de estos mediadores inflamatorios en estudios realizados en pacientes con TCA, fundamentalmente mediante la elevación en los niveles de TNF α , IL-6 (Pomeroy, 1994; Brambilla, 1998; Nakai, 1999; Kahl, 2004; Ahrén-Moonga, 2011) y en los niveles de IL-1 β (Nova, 2002, MacDowell, 2013). Dando un paso más, algunos autores han propuesto una hipótesis basada en la actividad alterada de las citoquinas en los TCAs. La medición de las citoquinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-6, TNF α), que se sabe que disminuyen la ingesta de alimentos, proporciona datos muy variables. En la mayoría de los estudios longitudinales donde se han mostrado las alteraciones en los niveles de las citoquinas proinflamatorias en la anorexia o la bulimia nervosa, se observó un retorno a los valores normales después de la re-nutrición. Sin embargo estos resultados no excluyen la posibilidad de que las citoquinas proinflamatorias podrían encontrarse en exceso en áreas específicas del cerebro donde actuarían localmente sin un aumento concomitante de las mismas en el suero. El perfil de citoquinas alterado observado en los TCAs podría estar relacionado con varios factores, incluyendo factores de nutrición deficientes, psicopatológicos y neuroendocrinos (Corcos, 2003). Sin embargo, los resultados de los estudios son contradictorios y variables, lo cual implica que no existe una variable única necesaria y suficiente que explique la aparición de los trastornos de la conducta alimentaria.

Justificación del proyecto

Existe una demanda por el estudio y la comprensión de las patologías alimentarias, debido, por una parte a la repercusión mediática que tienen y, por otra, a la gravedad de las mismas, tanto en las tasas brutas de mortalidad, como en la discapacidad funcional que producen.

Los sistemas de clasificación actuales engloban a las enfermedades en compartimentos estancos que poco tienen que ver con lo que se objetiva en la práctica clínica diaria.

Aunque los datos existentes hasta el momento no permiten esclarecer ni la etiopatogenia ni la relación existente entre los diferentes subtipos de trastornos alimentarios, existen indicios de que la presencia de antecedentes traumáticos en la infancia en los trastornos de la conducta alimentaria podría condicionar la forma, el momento de aparición, la clínica y el pronóstico del trastorno.

Desde el punto de vista biológico, esto se podría traducir en alteraciones inflamatorias que habitualmente se asocian con los antecedentes de trauma y se relacionan con formas impulsivas y con deficiencias en la respuesta al estrés.

Todos estos hallazgos sugieren la necesidad de continuar con estudios sanguíneos, con el objetivo de identificar la cascada inflamatoria implicada en los síntomas característicos de los TCA tratando de encontrar un endofenotipo propio. De esta manera, podríamos ahondar tanto en la génesis del trastorno, como en el establecimiento de nuevas orientaciones terapéuticas.

Hipótesis

La hipótesis de partida del presente proyecto es que las pacientes con diagnóstico de trastorno de la conducta alimentaria (TCA) presentarán niveles mayores de marcadores inflamatorios y antiinflamatorios que los del grupo control, pareados por sexo y por edad.

Una hipótesis secundaria es que existirá una relación significativa entre el trauma sufrido en la infancia (abuso sexual, maltrato físico o psicológico y negligencia, además de otros posibles traumas como accidentes o muerte de un familiar cercano) y el desarrollo de trastornos de la conducta alimentaria (TCA) en la adolescencia o en la edad adulta. El trauma infantil puede causar síntomas clínicos que pueden llevar al sujeto a desarrollar conductas desadaptativas cuando se hace adulto y, en concreto, síntomas alimentarios.

Objetivos

Los objetivos del presente estudio fueron confirmar la diferencia en la activación en las vías inflamatorias de las pacientes con TCA con respecto a sus controles y la existencia de una asociación significativa entre el padecimiento de sucesos traumáticos por abuso, maltrato, negligencia o pérdidas significativas en la infancia o la adolescencia y la aparición de trastornos de la conducta alimentaria en la edad adulta.

Un objetivo secundario sería el de identificar un subgrupo de pacientes con TCA e historia de trauma en la infancia o la adolescencia con características clínicas diferenciales a aquellos pacientes con TCA y sin historia de trauma, que puedan

beneficiarse de un programa específico de tratamiento que tenga en consideración las características clínicas, psicológicas, neurocognitivas y bioquímicas del subgrupo.

Material y métodos

Diseño y selección de la muestra

El presente trabajo se basa en un estudio observacional de casos y controles sobre una muestra de pacientes, tanto en régimen de seguimiento ambulatorio como hospitalizados, a cargo de la Unidad de Trastornos de la Conducta Alimentaria, perteneciente al Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid que cumplen los criterios diagnósticos para cualquier forma de Trastorno de la Conducta Alimentaria y su comparación con un grupo de controles emparejados por sexo y edad.

Las participantes recibieron una información completa de los procedimientos así como de los objetivos del trabajo y su participación fue en todos los casos voluntaria y adquirida mediante la firma de un consentimiento informado. La hoja de consentimiento informado explicaba los objetivos del proyecto, las pruebas que se realizaban, la voluntariedad del mismo y los datos de contacto en caso de que les surgiera alguna duda.

El grupo control se compuso por personas de similares características (respecto a sexo, edad, nivel educativo y dominancia manual) a las del grupo de sujetos a estudio y no presentaban antecedentes de enfermedad neurológica, psiquiátrica o sistémica. Se seleccionaron aleatoriamente de entre los sujetos entrevistados en la primera fase del estudio (fase de *screening*).

Criterios de inclusión para pacientes: 1) Pacientes en régimen de tratamiento ambulatorio u hospitalario con motivo de padecer un Trastorno de la Conducta Alimentaria. 2) Criterios diagnósticos DSM-IV de Trastorno de Conducta Alimentaria, tanto Anorexia Nerviosa como Bulimia Nerviosa o Trastorno de la Conducta Alimentaria No Especificado. 3) Edades comprendidas entre los 16-45 años. 4) Los pacientes seleccionados tendrán que ser capaces de comprender el idioma español y no tener dificultades para entender las pruebas a aplicar. Este criterio será establecido a través del informe por parte de su psiquiatra. 5) Se incluirán todos aquellos pacientes

capaces de firmar el consentimiento informado. 6) Pacientes libres de medicación durante, al menos, dos semanas.

Criterios de inclusión para el grupo control: 1) No cumplir criterios de patologías del eje I del DSM-IV (valorado usando el MINI-Plus) 2) Edades comprendidas entre los 16-45 años. 3) Ser capaces de dar el consentimiento informado. 4) Ser capaces de comprender el idioma español y no tener dificultades para entender las pruebas a aplicar.

Criterios de exclusión: 1) No cumplir cualquiera de los criterios de inclusión. 2) Desorden cerebral que pueda producir déficit cognitivo o alteraciones en el comportamiento (ej. historia de traumatismo craneoencefálico, enfermedad cerebrovascular o enfermedad neurológica). 3) Condición médica inestable (ej. Diabetes, hipertensión mal controlada, desnutrición grave). 4) Diagnóstico, según criterios DSM-IV, de episodio depresivo mayor o trastorno por dependencia de sustancias en el momento del estudio. 5) Historia previa de trastornos psicóticos o bipolares, según criterios DSM-IV. 6) Tampoco se incluirán aquellos pacientes con problemas para comprender el idioma español y la realización de las pruebas psicológicas, así como aquellos pacientes con ausencia del consentimiento informado. 7) Por últimos, no se admitirán pacientes con el CI inferior a 70. Este criterio será establecido a través del informe de su psiquiatra y la realización, si procede, de un WAIS.

Cada sujeto fue cuidadosamente estudiado con un adecuado historial clínico, examen médico y estudios de laboratorio para asegurar que cumplían los criterios de inclusión. Además de los requisitos anteriormente citados se ofreció al paciente una información clara y detallada sobre las características del estudio. Todos los sujetos fueron sometidos a una entrevista clínica completa efectuada por un mismo psiquiatra.

Análisis estadístico de los datos

Las variables cualitativas se expresaron mediante su distribución de frecuencias y las variables cuantitativas por su media \pm desviación estándar (DS). Posteriormente se utilizó el test de Kolmogórov-Smirnov (prueba K-S) para determinar la distribución.

Para la comparación entre grupos de variables cuantitativas, se utilizó la prueba t de Student o prueba no paramétrica de U Mann-Whitney. En el caso de variables

cualitativas, la comparación entre grupos se evaluó mediante el test de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher (en caso de que más del 25% de los valores esperados fueran menos de 5). Para examinar las diferencias entre varios grupos se realizaron análisis mediante ANOVA. Se realizó un modelo de regresión lineal multivariante y se evaluó la bondad de algunos marcadores mediante el área bajo la curva.

Para todas estas pruebas, el nivel de significación aceptado fue del 5%. El proceso y análisis de los datos se realizó a través del paquete estadístico SPSS versión 18.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL, EE.UU.).

Resultados

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes y los controles para los parámetros inflamatorios: IL- β ($p<0.036$), COX-2 ($p<0.015$), $\alpha 7$ AchR ($p<0.007$), i κ Ba ($p<0.033$), PPAR ($p<0.07$) y COTININA ($p<0.032$). La diferencia entre controles y pacientes hallada en la ILB se explica por la diferencia estadísticamente significativa que existe entre las pacientes con BN y los controles ($p<0.031$). Se encontraron diferencias significativas entre el trauma sufrido en pacientes frente a controles ($p<0.028$). En el subgrupo de las pacientes con anorexia, las pacientes con trauma mostraron un IMC mayor ($p<0.040$). Además, las pacientes con antecedentes de trauma presentaron mayor consumo de alcohol ($p>0.018$), puntuaciones más elevadas en el ítem delirante del Millon ($p<0.041$), mayor impulsividad medida con la subescala motora de la escala de Barratt ($p<0.028$), mayor puntuación en el ítem paranoide de la SCID-II ($p<0.039$). Se encontraron correlaciones significativas entre algunos parámetros inflamatorios y las escalas de trauma. Por último, la IL-1 β se encontró como el marcador con la mejor especificidad para el diagnóstico de TCA.

Discusión

Se observó un aumento significativo en los niveles plasmáticos de IL-1 β en el grupo de pacientes en comparación con los controles. En las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se encontró un aumento en la expresión de la proteína de la COX-2 en las pacientes frente a los controles. En general, estos cambios indican un aumento de la actividad inflamatoria y oxidativa en el grupo de pacientes con trastornos de la alimentación en comparación con los sujetos sanos.

Los mecanismos antiinflamatorios de compensación resultan particularmente interesantes. El aumento en la expresión del receptor nicotínico en el grupo de las

pacientes probablemente refleja una respuesta compensatoria al aumento de IL-1 β de citoquinas inflamatorias. En particular, la vía colinérgica antiinflamatoria se ha demostrado que inhibe la respuesta de las citoquinas (Gallowitsch-Puerta, 2007) sobre las células productoras de citoquinas al permitir la expresión de $\alpha 7nAChR$ (Gallowitsch-Puerta, 2005).

Se obtuvo un *odds ratio* (OR) de 3, 81 con un intervalo de confianza (IC) del 95% (1,13-12,82); lo que significa que casi cuatro personas expuestas a un trauma infantil padecen un TCA en la edad adulta en nuestra muestra.

El primer hallazgo al analizar la muestra fue encontrar una diferencia significativa entre los pacientes y controles en relación a haber padecido cualquier tipo de trauma en el pasado, siendo mayor, tal y como se había propuesto, para el grupo de pacientes. Así, podemos afirmar, que haber padecido un trauma en el pasado predispone a padecer en el futuro un TCA, acorde con los resultados de otros estudios (Oppenheimer, 1985; Romans, 2001; Wonderlich, 2001; Rayworth, 2004; Quas, 2005; Bardone-Cone, 2008; Ford, 2011; Haslam, 2012; Groleau, 2012). Además, todas las escalas de trauma empleadas en el estudio fueron válidas para discernir entre los pacientes que habían padecido realmente un trauma de aquellos que no, con la excepción del cuestionario para experiencias traumáticas de Davidson (TQ). Esto se puede deber a que esta escala no discrimina bien la presencia de traumas al evaluar síntomas físicos de la rememoración de los acontecimientos adversos.

En cuanto a las características clínicas de las pacientes con antecedentes traumáticos destaca, por una parte, la impulsividad motora, que se traduce en la dificultad que tienen para inhibir sus impulsos y orientar sus acciones hacia un proyecto de vida y en las puntuaciones elevadas en los síndromes psicóticos y paranoides, del MCMI y de la SCID-II. La hipótesis para que esto sea así es que existe una hiperactivación de las mismas debido a la experiencia traumática. Estos datos se relacionan con los obtenidos en las pruebas neuropsicológicas, en los que las pacientes con antecedentes de trauma cometen más errores porque las realizan, quizás de manera impulsiva, en mucho menos tiempo.

El TNF α mostró una fuerte asociación con los antecedentes traumáticos en la infancia, ya que en ambas muestras, tanto en pacientes con trauma como en pacientes sin él, se asoció siempre a puntuaciones más altas en las escalas y cuestionarios de

trauma. Este hallazgo sugiere la posibilidad de que el TNF α pudiera ser un marcador biológico del trauma.

Conclusiones

A pesar de que se ha observado una correlación entre algunos parámetros inflamatorios y los cuestionarios de trauma, debido a las características del estudio no se puede saber si estas variables son marcadores de rasgo o de estado para los trastornos de la conducta alimentaria.

Los niveles más elevados en la expresión de marcadores inflamatorios en pacientes frente a controles podrían suponer un marcador biológico en estas pacientes. Existe una mayor gravedad evaluada a través de diversas escalas (clínicas y de personalidad) en pacientes que contaban con antecedentes de trauma frente a las que no lo presentaban. Ello nos lleva a considerar que puede existir un nuevo endofenotipo dentro de los TCA. Asumiendo que las clasificaciones actuales constituyen compartimentos estancos en los cuales las características de los pacientes que se tratan a diario no quedan reflejadas, la propuesta de nuevos endofenotipos tiene una utilidad clínica y práctica. Las pacientes con TCA y antecedentes traumáticos, presentan mayor gravedad clínica, lo cual se traduce en un peor pronóstico.

En resumen, se podría identificar la mayor activación inflamatoria como un endofenotipo vinculado a los TCA que se asociaría a una mayor gravedad del trastorno y a la presencia de acontecimientos traumáticos.

La principal limitación del estudio tiene que ver con las pérdidas que se han producido durante las evaluaciones de las pacientes. El estudio se desarrolló bajo condiciones naturalísticas, con la excepción de que, para evitar el posible efecto de la medicación sobre las variables analizadas, se realizara la analítica de sangre en el momento en el que a las pacientes se les podía dejar de pautar por completo.

Palabras clave

Trastorno de la conducta alimentaria, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, marcadores inflamatorios, trauma infantil, maltrato infantil.

Abstract

Introduction

Eating disorders (ED) are a group of mental diseases of unknown etiology, although it is assumed, as in most psychiatric disorders, the influence of multiple biological and psychosocial factors. They are characterized by a persistent alteration in eating habits resulting in impairment in physical health or psychosocial functioning (APA DSM-V, 2013). Onset usually occurs during adolescence, and occurs most often in women.

The various studies to date have identified a number of alterations in the neural mechanisms that would support the clinical syndrome described in patients with ED. However, the causal relationships between brain changes and the clinical syndrome remains unclear, because it is difficult to differentiate the primary alterations of side events, taking into account that malnutrition can cause changes in the neuroinmunoendocrine function and some of the dysfunctions could be specific to the affective or impulse control dysregulation, which also appear altered in these patients.

The eating disorders have the highest mortality rate among all psychiatric disorders. They can take a chronic course; have economic implications regarding costs for loss of quality of life, costs for production losses, costs of capital or human health or rehabilitation costs. Since there are no specific treatments and the pathogenesis of the disorder is not clearly understood, any research aimed at improving the understanding of these disorders is justified.

On the one hand, it is known that people who have suffered a childhood trauma are most likely to have an eating disorder in adulthood (Oppenheimer, 1985; Rayworth, 2004). Moreover, the association between the stress response, inflammatory factors and anorexia nervosa has been proposed in several studies. Stress triggers catecholamine production, leading to proinflammatory mediators such as cytokines or interleukins (Lucas, 2006). Statistically significant changes have been reported in the levels of these inflammatory mediators in studies in patients with eating disorders, mainly in TNF, IL-6 (Pomeroy, 1994; Brambilla, 1998; Nakai, 1999; Kahl, 2004; Ahren-Moonga, 2011) and the levels of IL-1 β (Nova, 2002). Even more, some authors have proposed a hypothesis based on the altered cytokine activity in eating disorders. The levels of pro-

inflammatory cytokines (IL-1, IL-6, TNF-alpha), which are known to decrease food intake, provides highly variable data. In most longitudinal studies which have shown alterations in the levels of proinflammatory cytokines in anorexia or bulimia nervosa, a return to normal values after the re-nutrition was observed. However, these results do not exclude the possibility that proinflammatory cytokines could be in excess in specific areas of the brain where they act locally without a concomitant increase in the serum. The altered cytokine profile observed in EDs could be related to several factors, including nutrients deficiencies, psychopathology and neuroendocrine function (Corcos, 2003). However, the results of the studies are contradictory and variable, which means that there is not a decisive factor that explains the appearance of the eating disorder.

Project rationale

There is a demand for the study and understanding of eating disorders, because of their impact on the media and the mortality rates and functional disability they produce. The current classification systems encompass diseases in strict compartments that have little to do with what is objectivized in daily clinical practice.

Although existing data does not clarify the pathogenesis and the relationship between the different subtypes, there is evidence that the presence of traumatic events in childhood could determine the shape, onset, clinical picture and prognosis of the eating disorder.

From a biological point of view, this could relate to inflammatory changes usually associated with a history of trauma, which are associated with impulsive behaviour and deficiencies in the stress response.

All these findings suggest the need to continue with blood studies, with the aim of identifying the inflammatory cascade involved in the characteristic symptoms of eating disorders trying to find a proper endophenotype. In this way, we could deepen both the genesis of the disorder and establish new therapeutic orientations.

Hypothesis

The hypothesis of this project is that patients diagnosed with eating disorders (ED) show higher levels of inflammatory markers than the control group, matched for sex and age.

A secondary hypothesis is that there is a significant relationship between childhood trauma (sexual abuse, physical or psychological abuse and neglect, and other traumas as possible injury or death of a close relative) and the development of an eating disorder (ED) in adolescence or adulthood. Childhood trauma can cause clinical symptoms that can lead the individual to develop maladaptive behaviors when it becomes an adult and, in particular, eating symptoms.

Objectives

The main objective of this study was to confirm the difference in the activation of inflammatory pathways in patients with ED compared to controls and the existence of a significant association between the condition of traumatic events by abuse, neglect or significant losses during childhood or adolescence and the onset of an eating disorder in adulthood.

A secondary objective would be to identify a subgroup of patients with eating disorders and a history of trauma in childhood or adolescence with differential clinical features, which may benefit from a specific treatment program that takes into consideration the clinical, psychological, and neurocognitive biochemical features of this subgroup.

Methods

Design and sample selection

This work is based on an observational case-control study on a sample of patients, both in outpatient and inpatient treatment, belonging to the Eating Disorder's Unit of the Department of Psychiatry of the Hospital Clínico San Carlos of Madrid who meet the diagnostic criteria for any eating disorder and compared with a group of age and sex-matched controls.

Participants received complete information on the procedures and objectives and participation was voluntary and all cases were acquired by signing an informed consent. The informed consent form explained the objectives of the project, the tests which were conducted, the voluntariness of it and contact details in case they had any further inquiries.

The control group was composed of people of similar characteristics (regarding sex, age, education and handedness) and had no history of neurological, psychiatric or systemic disease.

Patient inclusion criteria: 1) Patients in outpatient or hospital treatment as a result of an eating disorder. 2) Diagnostic criteria DSM-IV for eating disorder: Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa or Eating Disorder Not Otherwise Specified. 3) Aged between 16-45 years. 4) The selected patients will be able to understand the Spanish language and have no difficulty understanding the tests to apply. These criteria will be established through the report by his psychiatrist. 5) All patients will be able to sign the informed consent. 6) Patients medication-free for at least two weeks.

Inclusion criteria for the control group: 1) Do not meet criteria for Axis I disorders DSM-IV (using the MINI-Plus) 2) Aged between 16-45 years. 3) Be able to give informed consent. 4) Be able to understand the Spanish language and have no difficulty understanding the tests to apply.

Exclusion criteria: 1) Failure to meet any of the inclusion criteria. 2) Brain disorder that can produce cognitive deficits or alterations in behavior (eg. History of head trauma, stroke or neurological disease). 3) Unstable medical condition (eg. Diabetes, poorly controlled hypertension, severe malnutrition). 4) Diagnosis, according to DSM-IV, of substance dependence or depressive episode at the time of the study. 5) Prior history of psychotic or bipolar disorders, according to DSM-IV. 6) Patients with problems understanding the Spanish language and conducting psychological tests, as well as patients without informed consent. 7) Last, no patients were admitted with IQ below 70. This criterion will be established through the report of the psychiatrist and performing, if necessary, a WAIS.

Each subject was carefully studied with a proper medical history, medical examination and laboratory studies to ensure that they fulfilled the inclusion criteria. In

addition to the aforementioned requirements, patients were offered clear and detailed information on the characteristics of the study. All patients were subjected to a full clinical interview performed by the same psychiatrist.

Statistical analysis of the data

The qualitative variables were expressed by frequency distribution and quantitative variables as mean \pm standard deviation (SD). Subsequently the Kolmogorov-Smirnov (KS test) was used to determine the distribution.

Student t test or nonparametric Mann-Whitney U was used for comparison between groups of quantitative variables. In the case of qualitative variables, comparisons between groups were assessed using chi-square test or Fisher's exact test (if more than 25% of the expected values were less than 5). To examine the differences between various groups ANOVA analysis were performed. A model of multivariate linear regression was performed and the goodness of some markers was evaluated by the area under the curve.

For all these tests, the level of significance was 5%. The process and data analysis was performed using the SPSS version 18.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA).

Results

Statistically significant differences between patients and controls were found in the following inflammatory parameters: IL-1 β (p <0.036), COX-2 (p <0.015), α 7AChR (p <0.007), IkBa (p <0.033), PPAR (p <0.07) and cotinine (p <0.032). The difference between controls and patients for the IL-1 β was explained by the significant difference between patients with BN and controls (p <0.031). Significant differences between the trauma in patients versus controls (p <0.028) were found. In the subgroup of patients with anorexia, trauma patients showed a higher BMI (p <0.040). In addition, patients with a history of trauma had greater alcohol consumption (p > 0.018), higher scores in the delirious item Millon (p <0.041), greater impulsivity assessed with the Barratt's motor subscale (p <0.028), and a highest score in the paranoid item of the SCID-II (p <0.039). Significant correlations between some inflammatory parameters and scales of trauma were found. Finally, IL-1 β was found as the marker with the best specificity for the diagnosis of ED.

Discussion

A significant increase in plasma levels of IL-1 β in the patient group compared to controls was observed. In peripheral blood mononuclear cells (PBMC) increased protein expression of COX-2 in patients versus controls was found. In general, these changes indicate an increased inflammatory and oxidative activity in the group of patients with eating disorders compared to healthy subjects.

Anti-inflammatory mechanisms of compensation are particularly interesting. The increased expression of nicotinic receptors in the group of patients likely reflects a compensatory response to increased IL-1 β inflammatory cytokine pathway. In particular, the cholinergic anti-inflammatory pathway has been shown to inhibit cytokine response (Gallowitsch-Gate, 2007), producing cells which allow the expression of $\alpha 7$ nAChR (Gallowitsch-Gate, 2005).

An odds ratio (OR) 3, 81 with a confidence interval (CI) 95% (1.13 to 12.82) was obtained; which means that nearly four individuals exposed to childhood trauma suffered an eating disorder in adulthood in our sample.

The first finding when analyzing the sample was a significant difference between patients and controls in relation to having had any kind of trauma in the past, being higher, as proposed, for the group of patients. So, we can state, that having suffered trauma in the past predisposes to suffer in the future ED, according to the results of other studies (Oppenheimer, 1985; Romans, 2001; Wonderlich, 2001; Rayworth, 2004; Quas, 2005; Bardone-Cone, 2008; Ford, 2011; Haslam, 2012; Groleau, 2012). In addition, all trauma scales used in the study were valid to distinguish between patients who really suffered a trauma from those who did not, with the exception of the Davidson Traumatic Scale (DTS). This may be explained because this scale does not discriminate well the presence of trauma as it assesses physical symptoms of remembrance of adverse events.

As for the clinical characteristics of patients with traumatic history: on one hand, motor impulsivity was found, which results in the difficulty inhibiting their impulses and focus their actions towards a life project and, on the other hand, the high scores on the psychotic and paranoid syndromes of the MCMI and SCID-II. The hypothesis for this to happen is that there is a hyper activation because of the traumatic experience.

These data relate to those obtained in the neuropsychological tests, in which patients with a history of trauma make more mistakes in much less time.

TNF α showed a strong association with childhood trauma history, since in both samples, both in trauma patients and patients without it; it was always associated with higher scores on the trauma scales and questionnaires. This finding suggests the possibility that TNF alpha could be a biomarker of trauma.

Conclusions

Although there has been a correlation between some inflammatory parameters and the trauma questionnaires, due to the characteristics of the study it is difficult to tell if these variables are trait or status markers for eating disorders.

The highest levels of expression of inflammatory markers in patients versus controls could be a biological marker in these patients. There is a greater severity assessed by different scales in patients who had a history of trauma versus those that had not. This leads us to consider that there may be a new endophenotype within the ED. Assuming that the current classifications are fixed compartments in which the characteristics of the patients treated daily are not reflected, the proposal of new endophenotypes has clinical and practical utility. Patients with eating disorders and trauma history, have greater clinical severity, which results in a poorer prognosis.

In summary, inflammatory activation could be identified as as a link to ED endophenotypes that would be associated with greater severity of the disorder and the presence of traumatic events.

The main limitation of the study is concerned with the losses that have occurred during the follow-up of the patients. The study was developed under naturalistic conditions with the exception that, to avoid the possible effect of medication on the variables analyzed, the blood test is held at the time when the patients could stop taking it completely.

Keywords

Eating disorders, anorexia nervosa, bulimia nervosa, inflammatory markers, childhood trauma, child abuse.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 INTRODUCCIÓN

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) son un grupo de enfermedades mentales de etiología por el momento desconocida, aunque se presupone, como en la mayoría de los trastornos psiquiátricos, la participación de múltiples factores biológicos y psicosociales. Se caracterizan por una alteración persistente en los hábitos alimentarios que resulta en una afectación en la salud física o en el funcionamiento psicosocial (A.P.A. DSM-V, 2013). El inicio tiene lugar habitualmente durante la adolescencia, y se presenta con mayor frecuencia en mujeres. La proporción en varones oscila entre uno de cada diez o uno de cada veinte (Dally y Gómez, 1979; Carlat, 1991; Hoek, 1993).

Las características clínicas generales que definen a estas alteraciones son el deseo persistente de extrema delgadez, el miedo patológico a engordar y la distorsión en la percepción de la imagen corporal. A estos síntomas nucleares y definitorios les acompañan de manera constante un temperamento y personalidad característicos, así como una frecuente comorbilidad psiquiátrica, generalmente en forma de alteraciones del humor (Bühren, 2013). Las formas más habituales de TCA son la Anorexia Nerviosa (AN) y la Bulimia Nerviosa (BN), con sus diferentes subtipos. Aunque ambas comparten las características definidas, encontramos diferencias en cuanto a la epidemiología y a la conducta de las pacientes, destacando en la AN una actitud más rígida y perfeccionista, con tendencia al comportamiento obsesivo-compulsivo, y una mayor alteración en el control de los impulsos en la BN. Los estudios clínicos, psicométricos y familiares realizados hasta el momento coinciden en la consideración de la personalidad premórbida de la AN como obsesiva, socialmente inhibida, rígida, meticulosa, perfeccionista y dependiente (Strober, 1980; Halmi, 1999). La multitud de escalas de personalidad utilizadas coinciden en definir a las bulímicas como personas impulsivas, con elevada sensibilidad interpersonal, baja autoestima y tendencia a tomar decisiones rápidas y actuar de forma impredecible, poco meditada y, en definitiva, poco controlada (Newton y Freeman, 1993). La mayoría de las pacientes se recupera tras una duración media de enfermedad de seis años, mientras que entre el 10 – 20% de los casos adopta un curso crónico (Uher, 2003). Son factores de mal pronóstico un bajo peso corporal, así como el inicio en la edad temprana de crecimiento, aunque los predictores

de resultado son escasos y poco fiables. Los trastornos de la conducta alimentaria tienen, además, repercusiones multiorgánicas tanto por la desnutrición que suponen como por las repercusiones de algunos de sus síntomas conductuales.

Aunque la obesidad simple está incluida en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) (OMS, 1992) como una enfermedad médica, tras mucho debate, finalmente en el DSM-V no aparece, ya que no se ha establecido su asociación consistente con síndromes psicológicos o conductuales. Esto se debe, probablemente, a que la obesidad tiene una etiología multifactorial: genética (Galic, 2014; Frayling, 2014), socio-cultural (Fallah-Fini, 2014), disfunción endocrinológica (Bluher, 2009) o actividad proinflamatoria (Neels y Olefsky, 2006; Mraz y Haluzik, 2014) y, por lo tanto, no puede generalizarse en cuanto al estado mental de las personas obesas. Sin embargo, sí que reconoce la asociación entre obesidad y algunos trastornos mentales, como son: el trastorno por atracones, los trastornos afectivos y bipolares o la esquizofrenia. También asume que los efectos secundarios de algunos psicofármacos contribuyen notablemente al desarrollo de la obesidad y que esta es, a su vez, un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades mentales. Así, cuando existen pruebas de que los factores psicológicos desempeñan un papel importante en la etiología o en el curso de algún caso específico de obesidad, este hecho puede indicarse anotando la presencia de factores psicológicos que afectan el estado físico (A.P.A. DSM-V, 2013).

Los diferentes estudios realizados hasta la fecha han identificado una serie de alteraciones en los mecanismos neurales que sustentarían al síndrome clínico descrito en los pacientes con TCA, y principalmente en pacientes con diagnóstico de AN, que son los que han sido elegidos para las investigaciones en la mayoría de los casos. Los más consistentes incluyen: disminución del volumen cerebral (Katzman, 2001; Seitz, 2014), alteración de los niveles de neurotransmisores (Crisp, 1978; Leibowitz, 1987; Kaye 1998; Uher 2004), flujo sanguíneo y metabolismo cerebral disminuido (Delyenne 1995; Zhang 2013) así como bajos resultados en los test cognitivos (Jones, 1991; Kingston 1996; Tchanturia, 2001; Cavedini, 2004; Zucker, 2007; López 2008). De cualquier forma, las relaciones causales entre cambios cerebrales y síndrome clínico no están claras, porque es difícil diferenciar las alteraciones primarias de los fenómenos secundarios que acompañen a esta grave patología somática, teniendo en cuenta que la malnutrición asociada puede producir cambios en la función neuroinmunoendocrina y

que algunas de las disfunciones encontradas pudieran ser propias de la disregulación del afecto o del control de impulsos, que también aparecen alteradas en estos pacientes.

Interés por la investigación sobre los TCAs (Adaptado de Chinchilla, 2004)

Alarma social por la epidemia en países occidentales, con aumentos en la incidencia y prevalencia, incluidos aquellos que tienen lugar en edades tempranas.

Dificultades en el conocimiento de la etiopatogenia y nosología, así como en el tratamiento.

Cambio en el modelo etiopatogénico, con múltiples interpretaciones: ¿Espectro vs *continuum*? ¿Psicogénesis vs somatogénesis? ¿Modelo biopsicosocial?

Gravedad de los TCAs, con graves complicaciones médicas incluidas la muerte.

Factor patogénico del interés socio-cultural (interés por parte de los medios de comunicación).

El estudio de los TCAs despierta un gran interés por múltiples razones, como son (Chinchilla, 2004): En primer lugar, los síntomas que describen cada una de las entidades nosológicas son, por sí mismos, lo suficientemente graves e importantes como para que el profesional encargado de tratarlos tenga en cuenta la posibilidad de que existan complicaciones médicas e incluso el fallecimiento del paciente. Así, la anorexia nerviosa tiene, por sí misma, la tasa de mortalidad más elevada en el conjunto de todas las enfermedades mentales (Harris, 1998; Walsh, 2000). Además, existe una demora en el tiempo hasta que se diagnostican. En un estudio reciente la duración de la enfermedad no tratada superó los dos años, y este tiempo era aún mayor para los individuos que tenían un inicio temprano de la misma (Neubauer, 2014). En lo que se refiere al tratamiento, este es largo, complejo y multidisciplinar. Los estudios epidemiológicos sugieren que, aunque la incidencia de trastornos de la alimentación se ha mantenido

bastante estable en las últimas décadas (Hoek, 2003; Currin, 2005), está aumentando en edades más tempranas (Lucas, 1991; van Son, 2006; Nicholls, 2011), es decir, cada vez se están diagnosticando antes. Un dato importante es que los hábitos alimenticios están influenciados por la presión de los medios, las costumbres sociales y el estilo de vida. Aunque conocemos la influencia de los factores genéticos y ambientales, todavía queda mucho por estudiar como para poder formular una teoría robusta sobre su etiología. Por último, la alarma generada por el aumento de casos en el mundo occidental ha llevado a un interés mediático por parte de la sociedad en estos trastornos.

En resumen, sabemos que los trastornos de la conducta alimentaria tienen la tasa de mortalidad más alta de entre todos los trastornos psiquiátricos. Al ser enfermedades que pueden adoptar un curso crónico, también tienen implicaciones económicas en lo referente a los costes por pérdida de calidad de vida, los costes por pérdidas de producción, los costes de capital humano o los costes sanitarios o de rehabilitación. Dado que no existen tratamientos específicos porque no se conoce completamente la etiopatogenia del trastorno, toda investigación encaminada a mejorar la comprensión y entendimiento de estos trastornos está justificada.

1.1.1 Evolución histórica de los trastornos de la conducta alimentaria

Etimológicamente, la palabra anorexia tiene un origen griego y está compuesta por un prefijo de negación *-áv-* (el cero, la nada) y un verbo *-ορεγω-* (alcanzar, tocar, tomar, encargarse de, tender, ofrecer, dar, extenderse, expandirse de gozo, desear a alguien) (Tornabene, 2013).

Las referencias al hambre auto inducida, así como a la restricción voluntaria de la ingesta datan de tiempos bíblicos (Aguinaga, 2000). En el Antiguo Testamento, en el primer libro de Samuel (1 Samuel 1: 5-20, 2007), queda recogida la historia de Ana, que quizás sea la primera referencia a una restricción en la ingesta y donde se pone de manifiesto una de las características principales del cuadro, como es la incapacidad para engendrar hijos, consecuencia de la amenorrea (Schiff, 1998).

⁵A Ana, en cambio, le sirvió una doble porción pues era su preferida, a pesar de que Yahvé la había vuelto estéril.⁶Su rival la humillaba por esto y no hacía más que aumentar su pena.⁷Cada año, cuando ella subía a la casa de Yahvé, pasaba lo mismo:

la otra revivía su pena y Ana se ponía a llorar y no comía más.⁸Elcana, su marido, le decía: “Ana, ¿por qué lloras, por qué no comes, por qué estás tan triste? ¿No valgo para ti más que diez hijos?”⁹Ese día, después que comieron y bebieron en Silo, Ana vino a presentarse ante Yahvé mientras el sacerdote Helí estaba sentado en su sillón junto a la puerta del Santuario de Yahvé.¹⁰Muy apenada rezó a Yahvé sin dejar de llorar;¹¹le hizo esta promesa: “Yahvé de los ejércitos, mira con bondad la pena de tu sierva y acuérdate de mí. No te olvides de tu sierva, sino que dale un hijito. Lo consagraré a Yahvé para el resto de sus días y la navaja no pasará por su cabeza”.¹²Estuvo orando allí un largo rato delante de Yahvé mientras Helí la miraba.¹³Como Ana oraba en el fondo de su corazón, casi no movía los labios y no se oía lo que decía.¹⁴Helí pensó que estaba ebria y le dijo: “¿Hasta cuándo te vas a quedar ahí en ese estado? ¡Ándate hasta que se te pase la borrachera!”¹⁵Ana le respondió: “Señor, yo sólo soy una mujer que tiene pena; no he tomado vino ni bebida alcohólica, sino que estaba expandiendo mi corazón delante de Yahvé.¹⁶No tomes a tu sirvienta por una mujer cualquiera; si me quedé tanto rato orando ha sido porque mi sufrimiento y mi pena son muy grandes”.¹⁷Helí entonces le dijo: “Vete en paz, y que el Dios de Israel atienda la oración que acabas de hacerle”.¹⁸Ella le respondió: “¡Ojalá tu sierva sea siempre bien vista por ti!” Se levantó, comió, y su cara tenía otro aspecto.¹⁹Se levantó muy temprano y después de haberse postrado ante Yahvé, emprendieron el regreso a su casa de Ramá.²⁰Elcana tuvo relaciones con su mujer Ana y Yahvé se acordó de ella. Cuando se hubo cumplido el plazo, Ana dio a luz un niño, al que puso el nombre de Samuel, pues decía: “Se lo pedí a Yahvé”.

En la Grecia Antigua, Hipócrates (460 a.C.- 370 a.C.), describe lo siguiente refiriéndose a los trastornos alimentarios (Hipócrates):

Ni el saciarse, ni el ayunar, ni nada en general es bueno cuando está más allá de lo natural (...) El ayuno debería ser prescrito a aquellas personas que tienen la piel húmeda, ya que el ayuno enjuga el cuerpo.

Años más tarde, en el periodo helenístico, aunque en Grecia se practicaban períodos de ayuno junto con otras formas de abstinencia como forma de auto purificación, no surgen menciones de casos que hubieran sido considerados patológicos (Bemporad, 1997, Tornabene, 2013).

Uno de los primeros casos registrados, que aparece en la cultura romana es el de Agripina, La Mayor (14 a.C. – 33 d.C.), quien decidió dejar de comer de forma voluntaria al verse condenada al exilio (Salisbury, 2001).



Ilustración 0-1: Agripina La Mayor. (14 a. C. — 33 d. C.)

Al fin, acusándola de querer refugiarse al pie de la estatua de Augusto o en medio de los ejércitos, la relegó a la isla de Pandataria, y como lo injuriara, la mandó azotar por medio de un centurión, que le saltó un ojo. Habiendo decidido ella dejarse morir de hambre; mandó que le abriesen por fuerza la bocapara introducirle los alimentos; mas persistió en su designio y concluyó por sucumbir (Suetonio, LIII; 1974:161).

Galeno (129- 199 d.C) afirmaba que el “estómago se ofendía y rechazaba el alimento en aquellos que no tienen apetito o son forzados a comer”, describiendo un cuadro de emaciación en el cual el enfermo era incapaz de ingerir ningún tipo de alimento (Saldaña, 1997).

Existen en la actualidad dos corrientes de opinión contrapuestas, una que considera que los trastornos de la conducta alimentaria han existido desde la antigüedad y lo que ha variado ha sido la frecuencia, las manifestaciones y las posibles motivaciones (Bemporad, 1996), mientras que la otra considera que los intentos recientes de equiparar la anorexia nerviosa con cualquier forma de auto-inanición voluntaria no están adecuadamente justificados (Habermas, 2005), fundamentalmente porque se tienen en cuenta otros factores como son las influencias por parte de la cultura y la sociedad.

Es por ello que muchos autores no incluyen dentro de la evolución histórica del concepto de anorexia a lo que surgió durante la Edad Media y que fue conocido como las “Santas anoréxicas” (Bell, 1985); un fenómeno que se desarrolló en Europa caracterizado por el aumento de mujeres que presentaban un ayuno voluntario. Al ayuno extremo al que se sometían, se unían, como elementos comunes entre ellas, el rechazo al matrimonio y al contacto íntimo con los hombres y el refugio en la vida religiosa. Castigaban sus cuerpos con flagelos y vivenciaban experiencias de comunicación directa con Jesús. La devoción para atender a los enfermos y a los pobres a expensas de

su propia salud y apariencia les valió el reconocimiento histórico posterior (Tornabene, 2013). El ejemplo más ilustrativo fue el de Santa Catalina de Siena, aunque los estudios actuales no consigan encuadrarlo nosológicamente como una anorexia nerviosa (Baile, 2007). Consideran que es algo completamente diferente a la patología alimentaria por tener una motivación distinta: para los autores contrarios a equiparar estos casos con los TCAs, el verdadero motivo por el cual ayunaban de forma voluntaria era, fundamentalmente religioso; mientras que en los verdaderos TCAs el ayuno debía surgir de un miedo intenso a engordar. Sin embargo, 261 mujeres fueron recopiladas por Bell en un análisis retrospectivo de los casos, de las cuales, aproximadamente 90 presentaban evidencias de síntomas característicos de la anorexia nerviosa.

El diccionario de Richard Blankaart (1684), es uno de los primeros textos impresos en Inglaterra que hace referencia al término bulimia. En el mismo, existen hasta seis entradas referentes a dicho término. Las primeras cuatro entradas: *Bovina Fames*, *Bulimia*, *Bulimiasis* y *Bulimus*, se resumen básicamente en esta última, ya que Blankaart, define la *Bovina Fames*, *Bulimia* y la *Bulimiasis*, como “lo mismo que *Bulimus*”, realizando la siguiente descripción clínica (Blankaart, 1684):



Bulimus, un extraordinario apetito, mayormente acompañado de una retirada de los espíritus: este, proviene algunas veces de un fermento excesivamente agrio del estómago, por el cual las túnicas membranosas y los nervios se irritan, el animal va en busca de un remedio luego de alimentarse.

Ilustración 0-2: Richard Blankaart
(1650-1704)

La Medicina inicia el estudio de la Anorexia Nerviosa en 1689 con la obra *Phthiologia, seu Exercitationes de Phthisi* de Richard Morton, donde describía dos casos en los que dejaba claro la ausencia de cualquier tipo de enfermedad física como la causa explicativa de la pérdida de peso de los enfermos. Se refirió a esta entidad como un “consumo nervioso” causado por la tristeza, la ansiedad y la “destrucción del tono nervioso” (Morton, 1720; Silverman, 1983; Pearce, 2004).



Ilustración 0-3:
Richard Morton
(1637-1698).

“Una atrofia o un consumo nervioso es una pérdida del cuerpo sin que haya fiebre notable, tos o falta de aliento, pero va acompañado de una falta de apetito y una mala digestión sobre los cuales sigue una languidescente debilidad de la naturaleza y la apostasía de la carne cada día más y más.”

En la descripción de Morton están presentes ya los elementos básicos de la descripción de la anorexia nerviosa: amenorrea, disminución del apetito, estreñimiento, delgadez extrema, tendencia a la hiperactividad a pesar de la caquexia e indiferencia ante el estado físico por parte de la paciente. Su esquema etiológico es muy elemental, ya que atribuye a las causas nerviosas y a la imaginación un papel causal importante tanto en la consunción nerviosa como en la orgánica (Suárez, 2002).

En 1764, Whytt, profesor de teoría de la Medicina de la Universidad de Edimburgo, asoció la inanición con la bradicardia (Aguinaga, 2000). En su obra *Observaciones sobre la Naturaleza, Causas y Curación de los trastornos comúnmente llamados Nerviosos, Hipocondríacos o Histéricos* describe la atrofia nerviosa de un paciente de catorce años, en el que se observaba energía baja, estilo taciturno, pérdida de apetito y malas digestiones. Considera al marasmo y la pérdida de apetito, sin síntomas orgánicos específicos, como un problema nervioso al que denomina *atrofia nerviosa* (Silverman, 1987).

En *A new medical dictionary* (Motherby 1775), podemos encontrar dos entradas para la palabra anorexia. La primera corresponde a la palabra *Anorexy*: refiere la etimología Griega conocida por todos y es la ausencia de ingesta. La segunda entrada es para la palabra *Apositia*, refiriéndose con ella a los que tenían aversión por el alimento.

Este desorden puede ser original o sintomático; cuando es original, sus causas son la mala dieta, el beber mucho, la voracidad, etc., en la adultez puede provenir de la debilidad. Pero es más frecuente como síntoma de otro trastorno, por lo que la cura dependería de acabar con la enfermedad que la origina (Motherby, 1775).

Es en el s. XIX cuando se produce un importante cambio histórico. Europa se había caracterizado por el absolutismo monárquico y por el despotismo ilustrado y es a finales del s. XVIII cuando la burguesía comenzó a oponerse al sistema establecido con el fin de alcanzar el poder político monopolizado por la nobleza y el clero. El germen de la Revolución Francesa, en 1789, fue la Ilustración, corriente principal del pensamiento europeo y caracterizada por la confianza en la razón, es decir, en la capacidad del hombre para resolver las cuestiones importantes mediante el estudio y el razonamiento. Con el cambio de siglo y los cambios políticos y sociales, los estados europeos se vieron obligados a cambiar su forma de gobierno mediante el nacimiento de las democracias censitarias y la expansión de las ideas republicanas y liberales. En este contexto histórico es cuando la preocupación por el peso y por la obesidad se hicieron presentes. De alguna manera los valores morales y religiosos se habían sustituido por una mayor preocupación por el individuo y por su libertad. Los desórdenes alimentarios comenzaron a enfocarse desde distintas ópticas, pero siempre dentro de un discurso eminentemente médico, situando su génesis en una alteración mental (Tornabene, 2013).

Fleury Imbert, médico y frenólogo francés, publica en 1840 *Traite Theorique et Pratique des Maladies des Femmes*, donde clasifica a la anorexia gástrica y anorexia nerviosa en el apartado de las neurosis de estómago (Imbert, 1840). Así, para Imbert, la anorexia gástrica correspondería a una alteración del estómago mientras que la anorexia nerviosa derivaría de un trastorno cerebral y provocaría rechazo a comer, pérdida del apetito y emaciación. La principal novedad que aporta este autor es la conexión que establece entre la existencia de una disfunción cerebral y la anorexia (Vandereycken, 1994).



Ilustración 0-4:
Fleury Imbert.
(1793-1851)

En 1860, Louis-Victor Marcé, médico psiquiatra del Hospital Bicetre de París, e instructor de Charcot, escribe *Nota sobre una forma de delirio hipocondríaco consecutivo a las dispepsias*, donde explicaba que las jóvenes en el periodo de la pubertad sufren la convicción delirante de que no pueden o no deben comer. Los sujetos que padecían este trastorno eran habitualmente jóvenes de sexo femenino en el periodo de la pubertad, psíquicamente débiles, predispuestas a la insania por sus antecedentes



Ilustración 0-5: Louis-Victor Marcé. (1828-1864)

hereditarios y que se volvían más impresionables por la alteración nerviosa profunda que acompañaba al establecimiento de la menstruación, cayendo en un estado de delirio parcial, con un debilitamiento de su energía intelectual y de sus sentimientos afectivos. Resaltaba que toda la energía intelectual de las pacientes se concentraba en las funciones gástricas, que eran incapaces del más mínimo esfuerzo o de sostener una conversación fuera de sus ideas delirantes; resistiéndose con tenacidad a los intentos de alimentarlas y que los médicos, ante esa resistencia, capitulaban, ya que no habían entendido el verdadero significado de la obstinación de las pacientes en el rechazo del alimento (Marcé, 1860).

Para el tratamiento aconsejaba, primero el aislamiento de la paciente, lejos de su familia y de su entorno, para luego intentar desentrañar el significado del rechazo del alimento. También consideró el uso de la alimentación forzada si era necesario (llegando a proponer que, en casos extremos, se recurra al uso de un catéter esofágico) y recomendó el seguimiento de la paciente, ya que las recaídas eran muy frecuentes.

A mediados del s.XIX el cuadro estaba siendo definido y su prevalencia y el interés que despertaba continuaban aumentando. Es por ello que comenzó a interesar no solo a los psiquiatras europeos, sino que traspasó el océano y terminó llegando también a los norteamericanos. Así, W.S.Chipley, acuñó el término sitofobia para referirse el miedo a los alimentos y describir el rechazo a los mismos en pacientes que creían que los alimentos se encontraban envenenados o que alegaban que fuerzas sobrenaturales los obligaban a no comer (Bemporad, 1997).



Ilustración 0-6: W.S. Chipley

En 1860 describió casos de extrema emaciación entre mujeres querechazaban el alimento pese a sufrir terribles dolores en función del hambre que padecían y lo atribuyó

a un deseo de atención y notoriedad por parte de la paciente (Chipley, 1862, Keel y Klump, 2003).

Sir William Gull, uno de los médicos de la corte de la Reina Victoria, poco después (Gull, 1868), denomina aepsia histérica al cuadro, apuntando a un estado mental mórbido de base. Más tarde, el propio Gull lo denominaría perversión del Yo y en 1873, Ernst-Charles Lasègue acabaría acuñando la expresión anorexia histérica (Lasègue, 1873; Kaufman, 1964).

Para Lasègue, el complejo sintomático que se observaba en pacientes anoréxicas no podía ser considerado como un accidente excepcional. En algunos casos la histeria se manifestaba a través de trastornos digestivos, tales como vómitos repetidos y/o irrefrenables, dolores gástricos, hematemesis, estreñimientos, diarreas, etc., que eran diferentes entre sí por su evolución o por cualquier otra característica. Lasègue fijó su interés en “los extraños desarreglos del apetito”; considerando que sería posible intentar una clasificación de este tipo de anomalías, pero sin ocuparse de esta tarea por no haber observado una gran cantidad de casos (Soh, 2010).

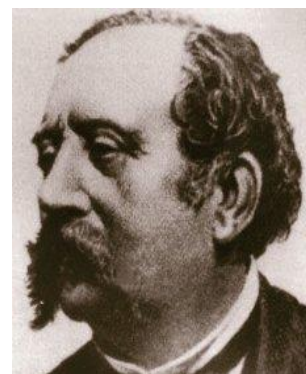


Ilustración 0-7: Ernst-Charles Lasègue (1816-1883)

Tanto Gull como Lasègue describieron los síntomas fundamentales del rechazo a la comida: pérdida extrema del peso, amenorrea, estreñimiento y el sometimiento a un ejercicio intenso. Ambos autores examinaron además la importancia de la familia, tanto en los comienzos de la enfermedad como durante su evolución (Berrios, 2008). Tanto Gull como Lasègue protagonizaron una lucha por convertirse en el padre de la anorexia. El siguiente fragmento recoge el análisis causal de Gull sobre la enfermedad:

Es claro que el Dr. Lasègue y yo pensamos en la misma enfermedad, aunque nuestras formas de exposición son diferentes. El Dr. Lasègue no alude a mi discurso en Oxford, aunque es bastante probable que tuviera noticias de él. Hay, por tanto, mayor valor en su estudio, ya que nuestras observaciones han sido hechas independientemente. Ambos hemos conseguido la misma expresión para caracterizar la enfermedad. En mi exposición en Oxford yo usé el término “aepsia histérica”, pero a la vista del estudio del Dr. Lasègue a mí también me pareció que “anorexia” era más

correcto. La falta de apetito es, creo, debida a un estado mental mórbido. No he observado en estas pacientes ninguna alteración gástrica a la que pueda deberse la falta de apetito. Yo creo, por tanto, que su origen es central y no periférico. Es claro que el estado mental puede destruir el apetito y puede admitirse que las mujeres jóvenes, a las edades mencionadas, son especialmente propensas a la alteración mental. Podemos llamarlo estado histérico, sin comprometernos con el sentido etimológico de la palabra o manteniendo que tales sujetos tienen síntomas comunes de histeria. Yo prefiero, sin embargo, el término más general de “nerviosa”, puesto que la enfermedad ocurre en varones y mujeres, y es probablemente más central que periférica.

Todavía hoy existe el debate sobre cuál de los dos psiquiatras fue el primero en describir el trastorno (Vandereycken, 1989). Si bien el artículo de Gull (Gull, 1874) apareció un año después que el de Lasègue, algunos autores citan una conferencia del mismo de 1868, donde presentó un trabajo en el congreso anual de la British Medical Association (Sanfeliu, 1997):

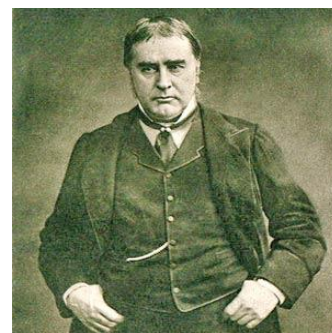


Ilustración 0-8:
William Withey Gull.
(1816-1890).

En el estado actual de los diagnósticos representan ante todo una inferencia basada en los conocimientos acerca de la predisposición de diversos órganos a cierto tipo de lesiones: en ausencia de afecciones tuberculosas y con apepsia de tipo histérico debemos evitar el error de hipotetizar la presencia de una alteración mesentérica en las jóvenes gravemente deprivadas a causa de tal enfermedad.

Gull consideró que el origen de la anorexia nerviosa era central y no periférico, resultando explícita la alusión al cerebro antes que a cualquier otra parte del organismo, sobre todo aquellas que forman parte del sistema digestivo. Esta es la razón por la cual Gull denominó “nerviosa” a la anorexia, término que él utilizó por primera vez y que se ha mantenido hasta nuestros días. Si bien identificó la importancia de los factores psicológicos, no profundizó en esta línea de pensamiento (Bergh, 1998). Formuló con precisión cuales eran los dos factores de riesgo para que apareciera el cuadro: la reducción de la ingesta de alimentos y el incremento de actividad física. Presentó su estudio planteando que la apepsia histérica era una forma particular de enfermedad,

caracterizada por una pérdida de peso extrema para la que no se encontraba una causa que lo justificara. Los signos físicos incluían amenorrea, estreñimiento, inquietud, pulso lento, ritmo respiratorio igualmente lentificado, edemas de las extremidades inferiores e hipotermia. El propio autor destaca el hecho paradójico de que las pacientes mantienen una gran actividad física y una extraña energía, a pesar de su estado de desnutrición intenso, y también se muestra sorprendido por la obstinación de las pacientes a la hora de rechazar los alimentos (Suárez, 2002). Describió el cuadro de la siguiente manera:

Una forma particular de enfermedad (...) caracterizada por una emaciación extrema, y generalmente vinculada a un tumor latente, y a una enfermedad mesentérica (...). Los sujetos de esta afección son mayormente del sexo femenino, y principalmente de edades entre los 16 y 23 años. Ocasionalmente he visto el cuadro en hombres de las mismas edades (...). El paciente no se queja de dolor, pero se encuentra sin descanso y activo. En verdad se trata de una expresión sorprendente del estado nervioso, ya que parece prácticamente imposible que un cuerpo tan consumido pudiera someterse a ejercicios que parecen resultarle agradables. Se observará que todas las condiciones en este caso fueron negativas, y debe ser explicado por la anorexia, la cual condujo a la inanición, y a una depresión de todas las funciones vitales; (...) amenorrea, pulso débil, respiración lenta. (Pearce, 2004).

Jean-Martin Charcot, discípulo de Marcé, propuso la terapia del aislamiento como método efectivo para tratar la anorexia nerviosa (Silverman, 1997; Mistura, 1997). El aislamiento como terapia consistía en alejar, de forma súbita a la paciente del entorno y del lugar donde se había originado su trastorno, evitando la cercanía y la relación con sus parientes y amistades. Según se fueran objetivando mejoras en la clínica de la misma, podría ir recibiendo de forma progresiva y paulatina las visitas, en primer lugar de su familia, y posteriormente de su círculo de amistades y allegados.

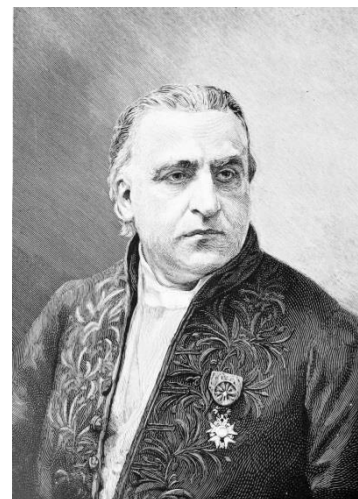


Ilustración 0-9: Jean-Martin Charcot
(1825-1893)

Para Pierre Janet, discípulo de Charcot, su maestro fue el primero en introducir el término *idéé fixe de l'obésité* (idea fija por la obesidad) como elemento nuclear de la anorexia nerviosa. Así, una vez se consiguió establecer la relación entre el miedo

patológico a engordar (la idea fija por la obesidad) y la anorexia nerviosa, resultó más fácil identificar los nuevos casos (Habermas, 1996).

A finales del s. XIX la revolución científico-técnica, cuyo progreso promovía una cosmovisión materialista, se negaba la existencia de todo lo que no se pudiera demostrar con métodos físico-químicos, y en los modelos explicativos y clasificatorios de enfermedades mentales se recurría al esquema somatogenético (son las llamadas *patoneurosis* y comprenden los trastornos psíquicos provocados por una enfermedad orgánica o investida de significación psicológica a posteriori). Estas concepciones monocausales se vieron reforzadas por algunos de los progresos de la medicina general (L. Pasteur [1822-1895] introdujo la teoría de los gérmenes como agentes patógenos y en 1882 se descubrió el bacilo de la tuberculosis por R. Koch), de la filosofía (los filósofos S. Kierkegaard [1813-1855], y F. Nietzsche [1844-1900], aun partiendo de posiciones distintas compartían el hecho de la importancia de determinados sentimientos subconscientes), de la biología (C. Darwin [1809-1882] publica *El Origen de las Especies*) e incluso de la química (Hess [1802-1850] y las leyes de la termodinámica). En este contexto histórico surge el psicoanálisis. El alcance de la terapia psicoanalítica pronto se extendió para abarcar casi toda la enfermedad mental (Kandel, 1998). Sin embargo, el psicoanálisis se ocupó de la anorexia solo de manera tangencial, considerándolo siempre como un síntoma de otras entidades. Los psicoanalistas, explicaron la anorexia nerviosa a través de los mecanismos psicodinámicos causados por las fantasías orales inconscientes, y desde la aversión sexual (Brownel y Fairburn, 1995; Yates, 1989). Sigmund Freud, en *La etiología de la histeria*, de 1896, se refiere a desórdenes alimentarios a los que considera como “fenómenos histéricos”, pero introduciendo una nueva explicación acerca del posible origen de los mismos (Freud, 1896):

Otra serie de fenómenos histéricos frecuentísimos (el tenesmo vesical, la sensación de defecar, perturbaciones de la actividad intestinal, atragantamiento y vómitos, indisposiciones de estómago y asco a los alimentos) se pudieron discernir en mis análisis igualmente —y por cierto con una sorprendente regularidad- como derivados de esas mismas vivencias infantiles, y se explicaron sin trabajo a partir de unas propiedades constantes de ellas. En efecto, las escenas sexuales infantiles son enojosas propuestas para el sentimiento de un ser humano sexualmente normal;

contienen todos los excesos consabidos entre libertinos e impotentes, en que se llega al

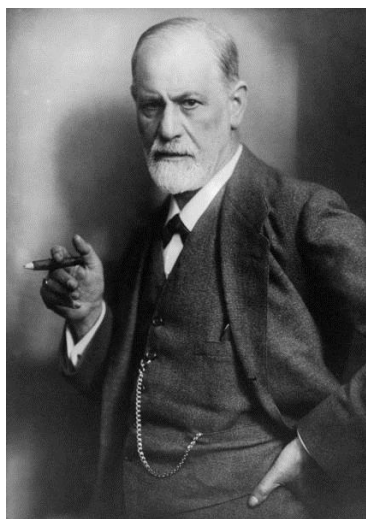


Ilustración 0-10:
Sigmund Freud

(1856-1939)

empleo sexual abusivo de la cavidad bucal y el recto. El asombro que provocan deja sitio enseguida en el médico a una cabal inteligencia. De personas que no tienen reparos en satisfacer con niños sus necesidades sexuales no se puede esperar que se escandalicen por unos matices en la manera de esa satisfacción, y la impotencia que es propia de la niñez esfuerza infaltablemente a las mismas acciones subrogadas a que el adulto se degrada en caso de impotencia adquirida. (...) En ocasiones, son circunstancias colaterales de estas escenas sexuales infantiles las que en años posteriores cobran poder determinante sobre los síntomas de la neurosis.

Es a partir de mediados del siglo pasado cuando se produce una revolución conceptual y metodológica acerca de la AN. Por una parte, Guilles de la Tourette, distinguió la anorexiaprímaria, identificándola como una alteración psicológica profunda, de la secundaria, que sería la que aparece en respuesta a varias causas, como por ejemplo, enfermedades consuntivas, tumores, problemas metabólicos y otros trastornos psiquiátricos. Distinguió subtipos, basados en si se rehusaba o no la alimentación, debido a la abstención voluntaria o a espasmos gástricos (Larocca, 1984).

Pierre Janet, en su ensayo de 1903, describió dos formas de la enfermedad: la obsesiva y la histérica. En la primera la sensación de hambre estaría conservada y la paciente manifestaría su disgusto con su cuerpo, temiendo engordar y adquirir la madurez sexual. Esa persecución de la pérdida de peso conduciría a medidas compensatorias como el exceso de ejercicio físico. La forma histérica, menos frecuente, implicaría una pérdida real de apetito (Janet, 1903). Su principal contribución fue reforzar el concepto de rechazo por la obesidad (Pereña, 2007).

En 1914, Morris Simmonds introdujo el concepto de caquexia hipofisaria y su teoría de que la falta de apetito, adelgazamiento, apatía y amenorrea se debe a una alteración de la hipófisis y no a factores emocionales. En consecuencia, el tratamiento para la afección así definida consistía en resolver los déficits hormonales que

se representaban en los pacientes afectados, lo que puede ser considerado como una clara perspectiva organicista. La hipótesis de Simmonds se basaba en el hallazgo de alteraciones fisiológicas de la hipófisis encontradas en una observación *post mortem* que realizó a una mujer adulta (Bruch, 1973).

A mediados del s. XX, aparece la figura de Hilde Bruch. Esta psiquiatra de origen alemán, pero que desarrolló gran parte de su actividad clínica e investigadora en Estados Unidos, consideraba que el trastorno anoréxico fundamental era “un trastorno de la imagen corporal pero se convertía en secundario con respecto a la percepción interoceptiva y de la autonomía, acompañadas de un sentimiento que se imponía, de impotencia y de imposibilidad de expresar un deseo propio”. Su contribución fundamental radicó en la importancia que otorgó a los factores de personalidad como factores etiológicos críticos. Bruch describió la personalidad premórbida de estas pacientes como “niñas perfectas, complacientes y con apariencia de estar especialmente dotadas, expertas en gratificar a sus padres” (Bruch, 1973). Además, según esta autora, la inanición en la anorexia nerviosa representaría una lucha por la autonomía, la competencia, el control y el autorrespeto. Así, correspondería a las madres confirmar las expresiones infantiles, expresadas, cuando este proceso no se realiza adecuadamente, en tres áreas de trastornos perceptuales/conceptuales patognomónicos de la anorexia nerviosa. Son trastornos de la imagen corporal, caracterizados por (Bruch, 1978):



Ilustración 0-11:
Hilde Bruch
(1904-1984)

- a) la tendencia a sobreestimar el tamaño corporal.
- b) los trastornos interoceptivos, reflejados por inhabilidad para identificar con precisión y responder a sensaciones internas, tales como hambre, saciedad, estados afectivos, y sentimientos sexuales.
- c) los sentimientos de ineficacia, reflejados por sentimientos de pérdida de control.

Paralelamente, en 1952 un comité de la *American Psychiatric Association* inició los trabajos que tuvieron como objetivo desarrollar una clasificación de las enfermedades mentales. La necesidad de ajustar, precisar y unificar criterios hizo que la Asociación Americana de Psiquiatría y la Organización mundial de la salud (OMS) incluyeran dentro de sus manuales diagnósticos unos criterios definidos para la anorexia nerviosa. La *American Psychiatric Association Committee on Nomenclature and Statistics* desarrolló una variante de la CIE-6, publicada en 1952, como primera edición del *Diagnostic and Statistical Manual: Mental Disorders* (DSM-I) y que consistió en un glosario de descripciones de las diferentes categorías diagnósticas, constituyendo el primer manual oficial de los trastornos mentales con utilidad clínica. En aquel entonces incluía 106 trastornos mentales (Grob, 1991). En él, la anorexia nerviosa queda englobada dentro del epígrafe *Psychophysiologic gastrointestinal reaction*, categoría que incluía los trastornos gastrointestinales específicos como la reacción péptica, la gastritis crónica, ulcerosa o colitis mucosa, el estreñimiento, la hiperacidez, el piloroespasmo, el ardor de estómago, el colon irritable, la anorexia nerviosa, y así sucesivamente, en el que los factores emocionales desempeñan un papel causal. En esta primera edición, ya se recogían algunos de los criterios diagnósticos para la anorexia nerviosa:

Criterios diagnósticos DSM-I (1952)

- A. Negativa a mantener el peso corporal por encima del mínimo según edad y talla (peso corporal inferior al 85% del esperado o imposibilidad de ganancia de peso durante el crecimiento, conduciendo a un peso menor del 85% esperado).
- B. Miedo intenso a ganar peso o a engordar, a pesar de tener bajo peso.
- C. Negación en los cambios de imagen o en el peso experimentados. Indebida influencia del peso o la imagen en la autoevaluación o negación del bajo peso.
- D. Amenorrea en mujeres post-menárquicas (ausencia de 3 ciclos menstruales consecutivos).

La literatura sobre los trastornos de la conducta alimentaria empieza a hacerse notable a partir de la década de los sesenta. Primero el enfoque se desplaza a la familia como factor principal de la AN. Después el énfasis se centra en los cambios neuroendocrinos y genéticos, como marcadores fisiológicos de vulnerabilidad.

Desde 1969, para el diagnóstico de anorexia nerviosa se han desarrollado múltiples normas que pretendían incluir el comportamiento y las características psicopatológicas así como las alteraciones de la función endocrina.

Gerald Francis Morris Russell se refirió a la anorexia nerviosa como un “temor mórbido por volverse gordo”, colocando su génesis en el hipotálamo.

Criterios diagnósticos de Russell (Russell, 1970)

- 1) Conductas que demuestren una clara pérdida de peso.
- 2) Evidencia de trastornos endocrinos: amenorrea en mujeres y pérdida de la libido en hombres.
- 3) Características psicopatológicas de miedo intenso a engordar, con una alteración de la imagen corporal.

Sin embargo, es más conocido por ser el autor al que se le atribuye la primera publicación del concepto de bulimia nerviosa (Russell, 1979; Vandereycken, 1994). Russell recopiló a treinta pacientes que tenían que cumplir, necesariamente, dos criterios: (i) un impulso irresistible de comer en exceso (bulimia nerviosa), seguido de vómitos autoinducidos o purgas y (ii) un miedo morbosamente a engordar. Encontró que, a diferencia de la anorexia, los pacientes tenían más peso, eran más activos sexualmente y tenían más probabilidades de menstruar regularmente y continuar siendo fértiles.

El primero en elaborar un sistema de clasificación categorial basándose en criterios definidos fue Feighner, quien consideró a la AN como una entidad nosológica independiente, la cual no podía existir dentro de ningún otro trastorno (Feighner, 1972):

Criterios diagnósticos propuestos (Feighner, 1972)

- A. Inicio antes de los 25 años.
- B. Anorexia con pérdida de peso del 25% del peso original (como mínimo).
- C. Conducta distorsionada en relación a la ingesta y el peso:
 - a. Negación de la enfermedad y falta de reconocimiento de las necesidades nutricionales.

b. Aparente diversión en la pérdida de peso con una abierta manifestación de que la negativa de alimentos es una indulgencia placentera.
c. Una imagen corporal deseada de la extrema delgadez con la evidencia manifiesta de que es gratificante para el paciente para lograr y mantener este estado.
d. Atesoramiento o manipulación inusual de los alimentos.
D. Ausencia de enfermedad orgánica que justifique el cuadro.
E. Ausencia de enfermedad psiquiátrica conocida con particular referencia a los trastornos afectivos, la esquizofrenia, la neurosis obsesivo-compulsiva y la fobia.
F. Existencia de, al menos, dos de las siguientes manifestaciones: amenorrea, lanugo, bradicardia, hiperactividad, episodios de bulimia y vómitos autoinducidos.



Ilustración 0-12: John P. Feighner

En la sociedad americana de la primera mitad del s.XX, en la que el Psicoanálisis había sido abrazado como la base teórica por la mayor parte de los psiquiatras (Kandel, 1998), las primeras investigaciones empíricas de los diagnósticos psiquiátricos (Ash, 1949; Beck, 1962), mostraron que la probabilidad de concordancia entre dos psiquiatras en el diagnóstico de los trastornos mentales en pacientes era alarmantemente bajo. Así, en gran parte bajo el impacto del psicoanálisis, la psicoterapia dinámica se convirtió en la principal habilidad esencial y curativa del psiquiatra estadounidense (Kahana, 1968). En este contexto histórico, el pequeño grupo de Feighner promovió un cambio de paradigma que ha tenido profundos efectos en el curso de la psiquiatría americana y, en última

instancia, de la mundial. En primer lugar, se introdujo por primera vez la aplicación sistemática de criterios operacionalizados en psiquiatría, a pesar de que no fueron ni los primeros ni los únicos. Sin embargo, el desarrollo de los criterios de Feighner representa la primera aplicación sistemática de esta metodología en Psiquiatría. Esta reformulación trajo de vuelta a la psiquiatría americana el énfasis en el curso y el resultado como una característica definitoria crítica de la enfermedad psiquiátrica, lo que había sido una característica fundamental de la psiquiatría descriptiva europea del s.XIX (Kendler, 2010).

Katherine Halmi investigó una muestra de 94 pacientes siguiendo los criterios diagnósticos de Feighner, de los cuales 76 cumplían los requisitos para ser diagnosticados como anorexia nerviosa. De los restantes, los diagnósticos fueron: psiconeurosis histérica, psiconeurosis mixta o reacción gastrointestinal psicofísica. Su principal contribución fue replicar el primero de los criterios de Feighner, al establecer una incidencia relativamente alta (8%), de aparición de la enfermedad antes de los 10 años (Halmi, 1974).

La publicación del DSM-II en 1969 no supuso un gran cambio para la anorexia, únicamente pasó a encuadrarse dentro del epígrafe VII (*Special symptoms not elsewhere classified*) y en el 306.5 (*Feeding disturbance*), haciendo alusión a que la psicopatología del paciente es específica para un único síntoma (A.P.A. DSM-II, 1968). Sí que hubo un cambio significativo en 1980, cuando en el DSM-III quedó incluida bajo el nombre de Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA) (Parry-Jones, 1994). Las conclusiones desplazan de nuevo el eje de las investigaciones, esta vez de los trastornos alimentarios hacia las perturbaciones corporales, y pueden ser resumidas de este modo: la anorexia mental tiene una estructura específica. El conflicto esencial se halla a nivel del cuerpo y no a nivel de las funciones alimenticias investidas sexualmente. Expresa una incapacidad por asumir las transformaciones propias de la pubertad (Tornabene, 2013). Esta es una postura que pone el foco en el yo y en las funciones, en este caso, la alimentaria.

Criterios Diagnósticos del DSM-III de la anorexia nerviosa (A.P.A. DSM-III, 1987)

- A. Miedo intenso a engordar, que no disminuye a medida que se pierde peso.
- B. Alteración de la imagen corporal (por ejemplo, queja de “sentirse gordo”, incluso en estado de emaciación).
- C. Pérdida de peso de al menos un 25% del peso original. Por debajo de los 18 años, a la pérdida inicial hay que añadir el peso que correspondería ganar de acuerdo con el proceso de crecimiento y ver si entre los dos alcanzan ese 25%.
- D. Negativa a mantener el peso corporal por encima del mínimo normal según la edad y la talla.
- E. Ausencia de enfermedades somáticas que justifiquen la pérdida de peso.

El manual DSM-III es el primero que recoge la bulimia como una entidad independiente. Sin embargo, la falta de unanimidad en los criterios propuestos por Russell para el citado manual hace que Fairburn, en 1987, señale los aspectos nucleares del trastorno:

- a) sentimientos de pérdida de control sobre la ingesta
- b) control del peso a través de vómitos autoinducidos, ejercicio, ayunas periódicas y abuso de laxantes o diuréticos
- c) preocupación excesiva por la figura y miedo a engordar.

Con la intención de unificar criterios, la versión revisada del DSM-III, el DSM-III-R de 1987, recoge ambas tendencias y elabora unos criterios más al gusto de la comunidad científica. En esta edición se establece que para el diagnóstico de BN los episodios bulímicos requieren tener una determinada frecuencia (dos veces por semana y en un tiempo de tres meses) y se incluye, además, la preocupación de las bulímicas por las formas corporales y por el peso.

Durante los años 80 se observó, de manera progresiva, y con cierto nivel de preocupación, que la incidencia de anorexia nerviosa aumentaba con respecto a los registros previos (Jones, 1980; Szmukler, 1985). Así, se trató de buscar una explicación a esta tendencia creciente, lo cual tuvo lugar mediante varias hipótesis. En primer lugar,

algunos autores, establecieron que podía existir una importante asociación con las presiones culturales y las preferencias estéticas derivadas del cambio que tuvo lugar en los años 70 y 80 en relación con la inversión del rol de la mujer en cuanto a su delgadez (Prince, 1985; Swartz, 1985). Uno de los factores que podría desempeñar un rol importante en la creciente incidencia de la anorexia nerviosa se relacionaba con la presión cultural sobre las mujeres para que hicieran dieta y lucieran una figura más delgada. Se trataría de una expectativa cultural reciente y que se dirigía en forma directa a las mujeres y especialmente a las de clases sociales más altas, como si fuera un símbolo de la belleza y el éxito. Mientras que la forma del cuerpo ideal ha variado a lo largo de los tiempos y entre las distintas culturas, parecía que a partir de la década de los sesenta se configuró un ideal de cuerpo femenino mucho más delgado, invirtiéndose los valores sociales, en los que se pasó de una sociedad basada en la moral a una basada en la búsqueda de la perfección a través del cuerpo. Esta línea de pensamiento, pero enfatizando el desempeño laboral y social fue sugerida para explicar el aumento de incidencia en algunas profesiones, como, por ejemplo, el modelaje o la danza, donde las presiones para ser delgada y las altas expectativas de éxito fueron propuestos como factores de riesgo en el desarrollo de la enfermedad (Garner, 1980). Por último, otras hipótesis ponían el foco en los patrones de interacción familiar, la actitud de los padres hacia el control del peso de la paciente o la instrumentalización y movilización del entorno a través de la delgadez (Chadda, 1987).

En 1994, el Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales IV (A.P.A.DSM-IV, 1994) define la anorexia nerviosa y la bulimia nerviosa como dos entidades independientes, con criterios clínicos definidos para cada una de ellas. Tanto la anorexia como la bulimia quedan incluidas en la sección de trastornos de la conducta alimentaria: 307 en el DSM-IV. En dicho manual aparecen algunas modificaciones respecto al manual anterior, DSM-III-R. Una de estas modificaciones es la inclusión de dos subtipos de anorexia nerviosa, anorexia restrictiva y anorexia compulsivo-purgativa, ya que en el DSM-III-R las pacientes que cumplían los criterios de la actual anorexia compulsiva-purgativa eran diagnosticadas tanto de AN como de BN. Con el objetivo de ampliarlo, se ha reconsiderado también el concepto de "alteración de la imagen corporal" (criterio C del DSM-III-R), debido a que dicho concepto no se ajustaba a la realidad clínica de algunas pacientes. De esta forma, en el DSM-IV el criterio C ha quedado como "alteración en la percepción del peso o la silueta corporales, exageración

de su importancia en la autoevaluación o negación del peligro que comporta el bajo peso corporal".

En lo referente a la bulimia nerviosa, en el DSM-IV se modifica el adjetivo "rápido" del criterio A del DSM-III-R ("episodios recurrentes de ingesta voraz" - consumo rápido de gran cantidad de comida en un periodo discreto de tiempo) y se incluyen los criterios A y B del DSM-III-R en un único criterio, el criterio A, que define el episodio bulímico. Finalmente, la última modificación del DSM-IV es la inclusión de dos subtipos de BN, purgativa y no purgativa, atendiendo a la utilización o no de conductas de purga (Chinchilla, 1995).

1.1.2. Concepto, epidemiología y clasificación de los trastornos de la conducta alimentaria

1.1.2.1 Concepto

Se trata de enfermedades psiquiátricas en las que se altera la conciencia del sí mismo y, teniendo en cuenta que esta conciencia está ligada al propio organismo, estas patologías se presentan dentro de los llamados trastornos de la vivencia corporal o corporalidad. Son enfermos con una gran carga de sufrimiento, con motivo de que les resulta insoportable el carácter revelador que tiene la corporalidad. Habitualmente no es conflictivo el hecho de tener un cuerpo, que es el objeto anatómico con unas determinadas dimensiones y condiciones físicas, o ser una corporalidad, entendida como la experiencia vivida de significado existencial, pero en el caso de los trastornos de la conducta alimentaria existe una confrontación entre lo que es su cuerpo y lo que quisieran que fuera, de manera que perciben un cuerpo distinto al que para ellos sería el ideal (López Ibor y López-Ibor Aliño; 1974).

En algunas ocasiones, esta alteración en la percepción del cuerpo y la corporalidad llega al límite de lo morboso, dando lugar al trastorno de la conducta alimentaria, que supone no sólo una alteración de la vivencia corporal, si no que implica además una alteración de la vitalidad, aparición de ambivalencias, irritabilidad, ansiedad y sentimientos de rechazo del alimento, que determinan el cuadro clínico.

Aunque se han tenido lugar avances significativos en la comprensión de los cambios neurobiológicos de los TCAs, los mecanismos moleculares desencadenantes de

la aparición y el mantenimiento de los mismos todavía siguen siendo desconocidos (van Elburg, 2013). Este desconocimiento explica, al menos, en parte, la ausencia de tratamientos psicofarmacológicos específicos para estos trastornos (Aigner, 2011).

1.1.2.2 Etiología

Aunque se han implicado muchos factores de riesgo para el desarrollo de una anorexia nerviosa, todavía se sabe poco sobre su contribución relativa, ya que en muchos casos no está claro si actúan de manera específica sobre la AN, o si, por el contrario, son factores de riesgo para todos los trastornos de la conducta alimentaria o incluso para todos los trastornos psiquiátricos en general.

Russell asegura que la clínica de la AN se ha ido modificando durante los últimos 40 años y que en ello el culto al cuerpo ha desempeñado un papel importante. Se ha evidenciado:

- a) Un aumento de la incidencia desde finales de los años 50.
- b) Cambios en la expresión clínica, apareciendo la distorsión de imagen corporal.
- c) El nacimiento de la BN.

Estos tres factores se han asociado a una fuerte presión social de búsqueda de un cuerpo de gran delgadez (Morandé, 1998).

Se describen a continuación los datos empíricos principales sobre diferentes variables involucradas en la patogénesis de estos trastornos.

A. Factores Biológicos

Sexo: Como ya ha quedado recogido previamente, la prevalencia de los TCAs en mujeres es mayor que en los varones, aceptándose una proporción de diez a uno (Carlat, 1991; Hoek, 1993; Bulik, 2005).

Factores genéticos: Se estima que los factores genéticos contribuyen en un 50% - 80% al riesgo para desarrollar un TCA (Bulik, 2006). Sin embargo, la identificación de genes candidatos no ha sido todavía posible (Pinheiro, 2010; Boraska, 2014). Estudios en

gemelos han puesto de manifiesto que existe una innegable relación entre los factores genéticos y los TCAs (Klump, 2001), aunque se asume que parte de esa asociación puede deberse a factores ambientales comunes (Cui, 2013). Además, un estudio reciente demostró que tener antecedentes familiares de TCA es uno de los factores más importantes en el desarrollo de la enfermedad (Machado, 2014). Existe mayor prevalencia del Síndrome de Turner y del HLA Bw16 (Castro Dono, 1998). La heredabilidad de muchos rasgos de comportamiento puede ser mayor en ambientes permisivos que en ambientes restrictivos y para los trastornos psiquiátricos y de abuso de sustancias, los genes probablemente ejercen su acción a través de ambas vías fisiológicas tradicionales: vías de comportamiento internas y externas. En este último caso, los genes afectan aspectos del entorno social, como la exposición a eventos estresantes de la vida y los niveles de apoyo social, que a su vez se alimentan de nuevo en el riesgo a padecer la enfermedad (Kendler, 2001). Aunque existe un fuerte componente familiar en la AN, hasta ahora la búsqueda de genes candidatos a gran escala no ha sido fructífera y se necesitan estudios prospectivos para confirmar los factores genéticos (Ben-Dor, 2002).

Neurobiología: La serotonina (5HT) participa en la regulación del apetito y también en la regulación del estado afectivo. Alteraciones en la transmisión o en los niveles de serotonina median las reacciones de ansiedad, los problemas en la inhibición de la respuesta y las tendencias autolíticas. Aunque su mecanismo de acción sobre los TCAs es todavía incierto, varios estudios asumen que la alteración en la actividad del receptor 5-HT1A y 5-HT2A, en el transportador de 5HT y los niveles en líquido cefalorraquídeo pueden tener su importancia en los pacientes con TCA (Kaye, 1998; Bailer, 2005). La serotonina puede mediar indirectamente sus efectos sobre el desarrollo de los TCAs a través de algunos rasgos de la personalidad que son prominentes en los pacientes (Rikani, 2013). El estradiol que regula la transcripción de genes entre los neurotransmisores que controlan el apetito y el estado de ánimo, como la serotonina, puede influir en la predisposición genética de los TCAs en la pubertad (Klump, 2010).

B. Factores psicológicos

Alteración de la imagen corporal: La imagen corporal negativa y la insatisfacción con el cuerpo constituye uno de los factores de riesgo más estudiados para el desarrollo de TCAs (Lewis, 2001; Tiggemann, 2001; Keski-Rahkonen, 2005; Neumark-Sztainer,

2006; Glauert, 2009; Lu, 2009). La insatisfacción corporal parece ser un comportamiento aprendido, adoptado tanto desde la observación de las madres, hermanas y compañeras y la absorción continua de mensajes de los medios acerca de la imagen corporal ideal como delgada (Garner, 1980). Por el contrario, la flexibilidad en la imagen corporal es un factor amortiguador en el desarrollo de un TCA. Se han demostrado los efectos incrementales que tiene la flexibilidad de la imagen corporal en los TCAs por encima de la cognición de comer desordenada, la atención plena, y la inflexibilidad psicológica. Las mujeres con una mayor flexibilidad de la imagen corporal respaldan comportamiento de los TCAs en menor medida que aquellas con menor flexibilidad de la imagen corporal. (Moore, 2014).

Preocupación por el peso: Se sugiere que la búsqueda de los ideales de la belleza y su internalización en las niñas y en los niños actúan como factor de riesgo para el desarrollo de una insatisfacción corporal (Lawler, 2011) y de conductas de riesgo de TCA (Stice, 2010) cuando no se logra el peso deseado.

Rigidez cognitiva: El cambio en la actividad mental (*set-shifting*) es la capacidad para moverse con flexibilidad entre distintas tareas o escenarios mentales. Las dificultades en este área pueden manifestarse como: inflexibilidad cognitiva o de comportamiento, por ejemplo, los enfoques rígidos a la resolución de problemas o dificultades en la gestión de las interacciones sociales dinámicas (Pender, 2014). Estudios realizados en pacientes con AN, BN y obesidad, han revelado alteraciones en una variedad de tareas que dependen del *set-shifting* (Roberts, 2007, 2010; Abbate-Daga, 2011).

Rasgos de personalidad: Rasgos de personalidad como la impulsividad, la búsqueda de la novedad, la reactividad al estrés, la evitación del daño y el perfeccionismo son comunes en los pacientes con trastornos de la alimentación (Rikani, 2013). La impulsividad como rasgo general parece estar aumentada en personas obesas con o sin trastorno por atracones y en personas con otros trastornos de la alimentación que comen en exceso (Waxman, 2009). La investigación en torno a la impulsividad sugiere que la urgencia negativa (es decir, la tendencia a actuar precipitadamente en respuesta al afecto negativo) es la forma más relevante de impulsividad en los atracones de comida. Cuando se examina en conjunto con otros rasgos impulsivos específicos (por ejemplo, la falta de planificación, falta de perseverancia, búsqueda de sensaciones), la urgencia

negativa ha surgido como el mejor predictor para los atracones (Anestis, 2009; Racine, 2013).

Regulación emocional: Se ha planteado la hipótesis de que los individuos con trastornos de la alimentación son vulnerables porque carecen de estrategias y habilidades de regulación emocional adaptativa, incluyendo la escasa capacidad para identificar con claridad y de forma adaptativa los estados emocionales (Stice, 2001). Este modelo teórico sugiere que las conductas desadaptativas de los TCAs surgen como respuesta a un intento de regular o controlar un afecto predominantemente negativo. Esto se ha comprobado en personas obesas y pacientes con trastorno por atracón, en los que la regulación emocional desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la sobreingesta de comida en relación con el estado de ánimo (Gianini, 2013).

Teoría adictiva de la AN: La restricción alimentaria, cualquiera que sea su causa, desencadena en el organismo respuestas fisiológicas y psicológicas, por lo general de carácter placentero. La reiteración en estas conductas lleva al individuo a continuar con el ayuno. Con la dependencia, la conducta se vuelve más estereotipada y se acompaña de una compulsión a repetirla, mantenerla y continuarla. Por otra parte, la aparición de un efecto de tolerancia exige dosis cada vez mayores de ayuno (Szmukler, 1984).

C. Factores predisponentes

Abuso sexual en la infancia: Las personas con trastornos de la alimentación con frecuencia reportan un historial de abuso o negligencia en la infancia (Oppenheimer, 1985; Connors, 1993; Herzog, 1993; Welch, 1994; Wonderlich, 2001; Rayworth, 2004; Jacobi, 2004; Quas, 2005; Fosse, 2006; Groleau, 2012). La discrepancia entre los resultados de diversos estudios en cuanto al abuso sexual podría deberse a la falta de uniformidad en la definición del mismo. La asociación entre diferentes trastornos psiquiátricos con la severidad del trauma debido a abuso sexual no es conocida todavía (Rikani, 2013).

Pubertad: Históricamente, la pubertad ha sido uno de los períodos de riesgo más frecuentemente discutidos para el desarrollo de los TCAs y sus síntomas (por ejemplo, la insatisfacción corporal, problemas de peso, dietas o atracones de comida). El inicio de la pubertad se produce por la liberación de hormonas a través del eje hipotálamo-hipofisario, caracterizándose esta fase por el desarrollo y la maduración de los

caracteres sexuales secundarios en los adolescentes, así como por el crecimiento lineal acelerado, la dinámica de aumento de peso y el desarrollo de la identidad (el deseo de aprender y desarrollarse) del adolescente (Klump, 2010). Las teorías tradicionales de riesgo se centraron en los efectos psicosociales (por ejemplo, aumento de la insatisfacción con respecto al cuerpo) de los cambios físicos asociados con la pubertad (por ejemplo, aumento de la adiposidad) y sus posibles consecuencias para el desarrollo de los trastornos de la alimentación (Fornari, 2003). Sin embargo, los datos de investigación en humanos y animales están convergiendo para sugerir que los factores genéticos y biológicos también contribuyen significativamente al consumo de riesgo trastorno durante la pubertad transición. Así, hay creciente evidencia del riesgo que supone esta etapa de la vida. En general, los resultados de estudios transversales y longitudinales son notablemente consistentes en lo que se refiere a los efectos de estado, ya que persisten a lo largo del tiempo y se asocian con un riesgo significativamente mayor de desarrollar TCAs y sus componentes sintomáticos en las niñas, aunque estos resultados son mucho menos claros en los varones (Klump, 2013).

Medidas restrictivas y purgativas: Para lograr la apariencia ideal, los adolescentes a menudo utilizan comportamientos inadecuados de control de peso, tales como la dieta restrictiva, el ayuno, los vómitos auto-infligidos o el uso de laxantes y diuréticos, porque creen que todo ello se traducirá en beneficios físicos y psicosociales inmediatos (Bearman, 2006; Neumark-Sztainer, 2007a; Stice, 2010; Westerberg-Jacobson, 2010). La dieta restrictiva es una de las estrategias más utilizadas para lograr el cuerpo delgado esperado. Sin embargo, los estudios longitudinales demuestran que la dieta restrictiva aumenta el riesgo de padecer problemas de salud relacionados con la apariencia física, es decir, aumento de peso, atracones, bulimia, depresión y baja autoestima en los adolescentes (Neumark-Sztainer, 2007b; Racine, 2011). Se sugiere que la pérdida de control sobre la ingesta alimentaria se asocia a las tentativas de uso de estrategias frustrantes (como la dieta y/o las purgas) para contrarrestar los atracones y el aumento de peso, generando expectativas no alcanzadas y sentimientos de ineficacia para producir un cambio de peso, lo cual puede reforzar en el adolescente el aumento del nivel de insatisfacción con la imagen corporal y las conductas y las actitudes alimentarias negativas (Bearman, 2006; Espinoza, 2010) y la aparición de TCA (Fairburn, 2005).

Relación con los progenitores: El vínculo y la relación que establecen las pacientes con sus progenitores también parecen influir en el desarrollo de un TCA. Un estudio demostró que las pacientes que presentaban tres o más clases de comportamientos desadaptativos en relación a la figura paterna tenían tres veces más posibilidades de tener un TCA en la adolescencia o en el comienzo de la edad adulta que las jóvenes que no lo experimentaban (Johnson, 2002). Esta misma asociación no fue estadísticamente significativa en la relación que establecían las pacientes con las madres. Este estudio sugiere que un comportamiento desadaptativo paterno podría tener un papel más importante en el desarrollo de un TCA que un comportamiento desadaptativo por parte de la madre. Esto parece deberse a una falta de identificación de los niños con los padres, consecuentemente, aquellos que no logran tal identificación con sus padres tienen un riesgo elevado de presentar un TCA. Este hallazgo tiene consistencia con investigaciones previas que sugieren que bajas muestra de afecto por parte del padre (Wonderlich, 1996) y cuidado (Kendler, 1995), y un alto control (Wonderlich, Wilsnack et al. 1996) se asocia con el desarrollo de TCA en los hijos. Un estudio reciente encontró que el sobrepeso infantil percibido por los padres a los 10 años resultó ser un predictor significativo de los atracones y purgas que se iniciaban en la adolescencia tardía (Allen, 2014).

Ocupación laboral: Un metaanálisis reciente concluyó que las pacientes que se dedicaban al baile de manera profesional tenían un riesgo tres veces mayor de padecer un TCA, fundamentalmente de tipo AN o no especificado (TCA NOS) (Arcelus, 2014).

D. Factores socio-culturales

Los grupos sociales representan el nexo en el que las diferencias individuales en los factores de riesgo psicológicos dan forma al entorno social y el entorno social da forma a los factores de riesgo psicológicos (Keel, 2013). Como en otras patologías psiquiátricas, se ha tratado de establecer una relación entre el mes de nacimiento y el desarrollo futuro de un TCA sin éxito (Winje, 2013), a pesar de que otros estudios hayan encontrado relación (Javaras, 2011). La nueva estructura corporal en las niñas se opone a lo establecido como un ideal de belleza para las mujeres, sobre todo en aquellas con obesidad y/o pubertad temprana, exponiéndolas a la presión social por ser delgadas, lo que contribuye a una menor satisfacción con la imagen corporal, baja autoestima y depresión. Esto, a su vez puede iniciar un proceso de comparación social y la utilización

de estrategias inapropiadas para la pérdida de peso y la posible aparición de un TCA (Portela de Santana, 2012).

Influencia de la sociedad occidental: La exposición a la cultura occidental, a sus valores, y a la importancia que esta otorga a la figura y a la delgadez corporal, desempeña un papel importante en el aumento de la incidencia de TCAs a lo largo del mundo globalizado (Rikani, 2013). Esta idea sobrevalorada ha cumplido una función patoplástica en los TCA, dando un contenido a la obsesión por adelgazar (Patton, 1990). Esta moda ha superado sus límites sociales históricos y se ha extendido a prácticamente todo el conjunto de la sociedad occidental (Gard, 1996). En Fiji, la prevalencia de alteraciones en los hábitos alimentarios aumentó de forma espectacular en las niñas después de que se introdujera en el país la televisión, presumiblemente debido al ideal de delgadez (Becker, 2002). Por otra parte, tres meta-análisis de las influencias socioculturales en la imagen corporal en los Estados Unidos proporcionan evidencia correlacional, experimental y longitudinal de la relación entre la exposición a la conciencia de la presión y la internalización de alcanzar un cuerpo delgado y de la insatisfacción corporal (Cafri, 2005; Groesz, 2002; Stice, 2002). Como las generaciones actuales están cada más alejadas de las experiencias migratorias, la influencia de la cultura occidental en los ideales y las normas del cuerpo se hace más prominente. La internalización del ideal de delgadez se ha hipotetizado como un mecanismo fundamental que vincula la exposición a los medios de comunicación y al desarrollo de patología alimentaria (Stice, 1994). El Modelo tripartito sobre la insatisfacción corporal y la alteración de las conductas alimentarias postula que el énfasis en la delgadez sociocultural se ve reforzada, mantenida y perpetuada por tres factores principales: los medios de comunicación (es decir, la televisión, anuncios, revistas), los padres (por ejemplo, el enfoque de los padres sobre el peso y/o la dieta) y los compañeros (por ejemplo, discusiones acerca de la dieta, o las bromas basadas en el peso). De acuerdo con este modelo, el refuerzo por estos factores primarios conduce a la internalización del ideal de delgadez, así como la comparación social (es decir, la evaluación y la comparación de uno mismo con los demás, incluyendo los individuos que aparecen en los medios de comunicación). Es a través del desarrollo de la internalización del ideal de delgadez y la comparación social que surgen la insatisfacción corporal y los trastornos alimentarios (Thompson, 1999). Se ha comprobado el aumento en mujeres de los casos de TCAs en países orientales (Mellor, 2009) que recibieron una educación

occidental, pasaron tiempo en cualquier país de esta cultura o recibieron una fuerte influencia por parte de los medios de comunicación (Nobakht, 2000; Garrusi, 2012).

Teoría de la comparación social: El concepto de comparación social fue descrito por Leon Festinger (Festinger, 1954), donde hace referencia a la comparación que hace el sujeto de sus opiniones y de sus habilidades con respecto a las propias de su grupo. De acuerdo con la teoría de la comparación social, los seres humanos tienen la necesidad de evaluar sus características personales y habilidades mediante la comparación de sí mismos con los demás. Cuando se percibe una discrepancia desfavorable entre uno mismo y el otro, el individuo trata de ajustar su comportamiento con el fin de minimizar dicha discrepancia. Esta teoría ha mostrado su relación con el desarrollo de los TCAs (Hamel, 2012).



Ilustración 0-13: Leon Festinger (1919-1989)

1.1.2.3. Epidemiología y Clasificación

Las clasificaciones internacionales operativas, el Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales V (A.P.A.DSM-V, 2013) y la décima revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10), definen la anorexia nerviosa y la bulimia nerviosa como dos entidades nosológicas independientes, con criterios clínicos definidos para cada una de ellas. Tanto la anorexia como la bulimia quedan incluidas en la sección de trastornos de la conducta alimentaria: 307 en el DSM-V (A.P.A.DSM-V, 2013) y F50 en la CIE-10 (O.M.S.CIE-10, 1992). Sin embargo, muchos autores han mostrado cierto desacuerdo con las condiciones y normas dictadas por estos manuales ya que la observación clínica revela frecuentemente la transición de uno a otro grupo y la presentación clínica de formas mixtas (Harris, 1983; Huon, 1984; Stice 2013). Esto ha hecho que en la categoría de Trastorno de la Conducta Alimentaria No Especificado (TCANE) hayan entrado muchos de los casos dudosos, lo cual convertido a esta entidad en la más frecuentemente diagnosticada entre los TCA (Hudson, 2007; Hay, 2008).

Anorexia Nerviosa

La vigesimotercera edición del diccionario de la Real Academia Española (R.A.E., 2013) define la anorexia de la siguiente manera:

~ mental, o ~ nerviosa.

1. f. Med. Síndrome de rechazo de la alimentación por un estado mental de miedo a engordar, que puede tener graves consecuencias patológicas.

La edición anterior, de 2001 (R.A.E., 2001), daba una definición ambigua, confusa y desafortunada, en la que asociaba la inanición con un estado de ánimo bajo:

1. f. Med. Falta anormal de ganas de comer, dentro de un cuadro depresivo, por lo general en mujeres adolescentes, y que puede ser muy grave.

La anorexia nerviosa es una entidad caracterizada por tres criterios fundamentales: Una disminución voluntaria de la ingesta de intensidad significativa, una distorsión de la imagen corporal traducida en la constante búsqueda por la delgadez y el miedo extremo a engordar y la presencia de signos y síntomas físicos derivados de los dos primeros.

De los diversos estudios revisados, se estima una prevalencia del 0,37% (Witchen, 1998; McKnight, 2003) al 2,2% (Keski-Rahkonen, 2007; Swanson, 2011) en la adolescencia, siendo una entidad de 10 a 20 veces más frecuente en mujeres (Bulik, 2005). Sin embargo, los hombres que sufren de AN han sido descuidados tanto en el diagnóstico como en el tratamiento, sin que haya habido programas específicos de género para tratar el trastorno (Morgan, 2008). En una encuesta nacional de población se encontró que el 25% de los casos de AN y BN eran varones (Hudson, 2007). La tasa de incidencia ajustada por sexo y edad se ha mantenido estable en los últimos veinte años en los distintos estudios de países europeos revisados (Currin, 2005; van Son, 2006), siendo del 4.7 (95 % IC: 3.6-5.8) por 100.000 personas/años en el Reino Unido en el año 2000 y del 7.7 (95 % CI: 5.9-10.0) por 100.000 personas/años en los Países Bajos entre los años 1995-1997.

Prevalencia	Sexo
0,37- 2,2	Mujeres
0,03 - 0,2	Hombres

Figura 1. Prevalencia estimada de AN según sexos

Existen dos tipos: uno restrictivo en el que no se recurre ni a atracones ni a purgas (ANR) y otro compulsivo/purgativo (ANCP) caracterizado por la presencia de atracones y/o purgas.

En la anorexia aparecen complicaciones médicas derivadas, por una parte de la pérdida de peso y, por otra, del uso de mecanismos compensatorios (Miller, 2013; Saito, 2014; Singhal, 2014).

Complicaciones médicas relacionadas con la pérdida de peso:

- **Caquexia**
 - Pérdida de la grasa corporal
 - Pérdida de la masa muscular
 - Reducción del metabolismo tiroideo
 - Hipotermia (35°C)
- **Cardíacas**
 - Electrocardiograma: Aplanamiento o inversión onda T, depresión ST, prolongación QT.
 - Arritmias: Bradicardia, taquicardia ventricular, muerte súbita.
 - Hipotensión.
- **Digestivas**
 - Retraso del vaciado gástrico.
 - Hinchazón, dolor abdominal.
 - Estreñimiento.
- **Endocrinas**
 - Resistencia a la hormona de crecimiento (GH)
 - Hiperkortisolemia
 - Disregulación de la hormona del apetito
- **Reproductoras**
 - Amenorrea hipotalámica
- **Dermatológicas**
 - Lanugo, hipertrichosis.
 - Edema en zonas declives
 - Acné
 - Xerosis

- Hematológicas
 - Leucocitopenia
- Esqueléticas
 - Osteoporosis
- Neuropsiquiátricas
 - Alteración del sabor (déficit Zn)
 - Depresión
 - Deterioro cognitivo leve

Complicaciones médicas relacionadas con las purgas:

- Metabólicas
 - Alteraciones electrolíticas (alcalosis hipopotasémica, hipocloremia, hipomagnesemia)
- Digestivas
 - Inflamación de las glándulas salivales y parotídea
 - Elevación amilasa sérica
 - Erosión esofágica y gástrica
 - Disfunción intestinal con dilatación haustral.
- Dentales
 - Erosión del esmalte dental.
 - Caries.
- Neuropsiquiátricas
 - Crisis epilépticas
 - Neuropatías
 - Fatiga y debilidad

La anorexia nerviosa tiene la mortalidad más alta tasa de entre todas las enfermedades mentales (Harris, 1998). Se estima que el 10% de las personas con anorexia nerviosa fallecen dentro de los 10 años del inicio del trastorno (Sullivan, 2002; Arcelus, 2011) y se encuentra entre las diez principales causas de discapacidad entre las mujeres jóvenes (Mathers, 2000).

Los criterios de la APA vigentes para delimitar los cuadros anoréxicos se hallan recogidos en el manual DSM-V (APA, 2013). No obstante, algunos autores todavía no están satisfechos y apuntan que este criterio no contempla a aquellas pacientes que

insisten en que necesitan ganar peso, pero que la alimentación les hace sentir de algún modo alterados. Los principales cambios que incluye el DSM-V son: eliminar el criterio de amenorrea y el rechazo a mantener el peso corporal.

F 50.0 Criterios diagnósticos de la AN (O.M.S. CIE-10, 1992)

a) Pérdida significativa de peso (índice de masa corporal o de Quetelet de menos de 17,5). Los enfermos prepúberes pueden no experimentar la ganancia de peso propia del período de crecimiento.

b) La pérdida de peso está originada por el propio enfermo, a través de: 1) evitación de consumo de "alimentos que engordan" y por uno o más de uno de los síntomas siguientes: 2) vómitos autoprovocados, 3) purgas intestinales autoprovocadas, 4) ejercicio excesivo y 5) consumo de fármacos anorexígenos o diuréticos.

c) Distorsión de la imagen corporal que consiste en una psicopatología específica caracterizada por la persistencia, con el carácter de idea sobrevalorada intrusa, de pavor ante la gordura o la flacidez de las formas corporales, de modo que el enfermo se impone a sí mismo el permanecer por debajo de un límite máximo de peso corporal.

d) Trastorno endocrino generalizado que afecta al eje hipotálamo-hipofisario-gonadal manifestándose en la mujer como amenorrea y en el varón como una pérdida del interés y de la potencia sexual. También pueden presentarse concentraciones altas de hormona del crecimiento y de cortisol, alteraciones del metabolismo periférico de la hormona tiroidea y anomalías en la secreción de insulina.

e) Si el inicio es anterior a la pubertad, se retrasa la secuencia de las manifestaciones de la pubertad, o incluso ésta se detiene (cesa el crecimiento; en las mujeres no se desarrollan las mamas y hay amenorrea primaria; en los varones persisten los genitales infantiles). Si se produce una recuperación, la pubertad suele completarse, pero la menarquia es tardía.

Criterios diagnósticos de la Anorexia Nerviosa según el DSM-V (A.P.A DSM-V, 2013)

A. Restricción en la ingesta energética según las necesidades propias, lo que conduce a un peso corporal significativamente bajo ajustado para la edad, sexo, trayectoria del desarrollo y salud física. El peso corporal significativamente bajo se define como aquel que es menor al límite inferior de la normalidad, o si es para niños y adolescentes, el que es menor al esperado.

B. Miedo intenso a ganar peso o a volverse gordo, o actitudes persistentes que interfieren con la ganancia de peso, incluso aun con un peso corporal significativamente bajo.

C. Alteración en la forma en la cual el propio peso corporal o la propia figura es experimentada, influencia indebida del peso corporal o de la figura en la autoevaluación o falta de reconocimiento persistente de la seriedad que supone un peso corporal bajo.

Especificadores:

Tipo Restrictivo: Durante los últimos 3 meses, el individuo no ha presentado episodios recurrentes de atracones o purgas compensatorias (por ejemplo, auto provocándose el vómito o el uso indebido de laxantes, diuréticos o enemas). Este subtipo describe presentaciones en las cuales la pérdida de peso se consigue primariamente a través de la dieta, el ayuno o el ejercicio excesivo.

Tipo atracones/purgas: Durante los últimos 3 meses, el individuo ha presentado episodios recurrentes de atracones o purgas compensatorias (por ejemplo, auto provocación del vómito o el uso indebido de laxantes, diuréticos o enemas).

En remisión parcial: Después de haber llegado a cumplir todos los criterios de la AN, el Criterio A (bajo peso corporal) no se ha cumplido por un periodo sostenido de tiempo, pero el Criterio B (intenso miedo a engordar) o el Criterio C (alteraciones en la

auto percepción del peso y de la figura) todavía se cumplen.

En remisión completa: Después de haber llegado a cumplir todos los criterios de la AN, ninguno de ellos se ha mantenido durante un periodo sostenido de tiempo.

Gravedad:

Leve: $IMC \geq 17 \text{ kg/m}^2$

Moderado: $IMC: 16-16,99 \text{ kg/m}^2$

Grave: $15-15,99 \text{ kg/m}^2$

Muy grave: $IMC \leq 15 \text{ kg/m}^2$

F50.1 Anorexia atípica (O.M.S.CIE-10,1992)

Este término debe ser utilizado para los casos en los que faltan una o más de las características principales de la anorexia nerviosa (F50.0), como amenorrea o pérdida significativa de peso, pero que por lo demás presentan un cuadro clínico bastante característico. También pueden incluirse aquí enfermos que tengan todos los síntomas importantes de la anorexia nerviosa, pero en grado leve.

Bulimia Nerviosa

La palabra bulimia deriva del vocablo griego *limos* (hambre), unido al prefijo *bull* (toro, buey). El término bulimia presenta, pues, dos acepciones: “hambre grande como la de un toro”, o “suficiente para consumir un toro entero” (Parry-Jones, 1991).

La vigesimotercera edición del diccionario de la Real Academia Española (R.A.E., 2013) también modificó la definición de bulimia:

1. f. Gana insaciable de comer.

~ mental, o ~ nerviosa.

1.f. Med. Síndrome de deseo compulsivo de comer, con provocación de vómitos y consecuencias patológicas.

La edición anterior, de 2001 (R.A.E., 2001), daba una definición mucho más grosera:

11. f. Med. Gana desmesurada de comer, que difícilmente se satisface.

Prevalencia	Sexo
1,5-5	Mujeres
0,5-4	Varones

Figura 2. Prevalencia estimada de BN según sexos

Las características esenciales de la bulimia nerviosa consisten en atracones y en métodos compensatorios inapropiados para evitar la ganancia de peso. Además, la autoevaluación de los individuos con esta enfermedad se encuentra excesivamente influida por la silueta y el peso corporales. Para poder realizar el diagnóstico, los atracones y las conductas compensatorias inapropiadas deben producirse al menos un promedio de dos veces a la semana durante un período de tres meses. Se define atracón como el consumo a lo largo de un período corto de tiempo de una cantidad de comida muy superior a la que la mayoría de los individuos comerían. Los atracones se suelen acompañar de sensación de falta de control. Los atracones se realizan generalmente a escondidas o lo más disimuladamente posible. Los episodios pueden o no haberse planeado con anterioridad y se caracterizan por una rápida ingesta del alimento, los estados de ánimo disfóricos, los estresores externos, el hambre intensa secundaria a una dieta estricta o los sentimientos relacionados con el peso, la silueta y los alimentos pueden desencadenar este tipo de conducta. Los atracones pueden reducir la disforia de manera transitoria, pero a continuación suelen provocar sentimientos de autodesprecio, bajo ánimo y culpa.

La otra característica esencial de este trastorno la constituyen las conductas compensatorias inapropiadas para evitar la ganancia de peso. El más habitual es la provocación del vómito, empleado hasta por el 80-90% de los sujetos. Los efectos inmediatos de vomitar consisten en la desaparición del malestar físico y la disminución del miedo a ganar peso. Otras conductas de purga son el uso excesivo de laxantes y diuréticos. Aproximadamente un tercio de las personas con este trastorno toman laxantes después de los atracones.

Fue Russell, en 1979, quien además de dar nombre al trastorno, describió las características esenciales de la bulimia nerviosa: a) episodios bulímicos; b) vómitos autoinducidos, abuso de laxantes o diuréticos y c) preocupación excesiva por la figura y el peso.

F50.2 Criterios diagnósticos para la Bulimia Nerviosa (O.M.S.CIE-10, 1992)

a) Preocupación continua por la comida, con deseos irresistibles de comer, de modo que el enfermo termina por sucumbir a ellos, presentándose episodios de polifagia durante los cuales consume grandes cantidades de comida en períodos cortos de tiempo.

b) El enfermo intenta contrarrestar el aumento de peso así producido mediante uno o más de uno de los siguientes métodos: vómitos autoprovocados, abuso de laxantes, períodos intercalares de ayuno, consumo de fármacos tales como supresores del apetito, extractos tiroideos o diuréticos. Cuando la bulimia se presenta en un enfermo diabético, éste puede abandonar su tratamiento con insulina.

c) La psicopatología consiste en un miedo morboso a engordar, y el enfermo se fija de forma estricta un dintel de peso muy inferior al que tenía antes de la enfermedad, o al de su peso óptimo o sano. Con frecuencia, pero no siempre, existen antecedentes previos de anorexia nerviosa con un intervalo entre ambos trastornos de varios meses o años. Este episodio precoz puede manifestarse de una forma florida o por el contrario adoptar una forma menor u larvada, con una moderada pérdida de peso o una fase transitoria de amenorrea.

Criterios diagnósticos para la Bulimia nerviosa según el DSM-V (A.P.A. DSM-V, 2013)

A. Episodios recurrentes de atracones de comida. Un episodio de atracones de comida se caracteriza por ambos de los siguientes:

a. Comer, en un período corto de tiempo (por ejemplo, dentro de un período de 2 horas), una cantidad de alimento que es mayor de lo que la mayoría de los individuos comerían en un período similar de tiempo bajo circunstancias similares.

b. Una sensación de falta de control sobre la ingesta durante el episodio (por ejemplo, la sensación de que uno no puede dejar de comer o controlar qué o cómo uno está comiendo).

B. Conductas compensatorias inapropiadas recurrentes con el fin de prevenir el aumento de peso, tales como el vómito autoinducido; uso indebido de laxantes, diuréticos u otros medicamentos; ayuno; o ejercicio excesivo.

C. Los atracones y las conductas compensatorias inapropiadas tienen lugar, como promedio, al menos una vez a la semana durante 3 meses.

D. La autoevaluación está exageradamente influida por el peso y la forma del cuerpo.

E. La alteración no aparece exclusivamente en el transcurso de la anorexia nerviosa.

Especificadores:

Remisión parcial: Después de haber cumplido todos los criterios para la bulimia nerviosa, algunos, pero no todos, se han mantenido durante un periodo de tiempo sostenido.

Remisión completa: Después de haber cumplido todos los criterios para la bulimia nerviosa, ninguno se ha mantenido durante un periodo de tiempo sostenido.

Gravedad:

Leve: Un promedio de 1-3 episodios de conductas compensatorias inapropiadas por semana.

Moderado: Una media de 4-7 episodios de conductas compensatorias inapropiadas por semana.

Grave: Un promedio de 8-13 episodios de conductas compensatorias inapropiadas por semana.

Extremo: Un promedio de 14 o más episodios de conductas compensatorias inapropiadas por semana.

F50.3. Bulimia nerviosa atípica

Este término debe ser utilizado para los casos en los que faltan una o más de las características principales de la bulimia nerviosa (F50.2), pero que por lo demás presentan un cuadro clínico bastante típico.

Trastorno por atracón

Sobre la base de la creciente evidencia de la relativamente alta prevalencia y relevancia clínica (Striegel-Moore, 2003), se decidió incluir el trastorno por atracón como diagnóstico en el DSM-V (Striegel-Moore, 2008; Hudson, 2012).

La característica esencial del trastorno por atracones (TPA) son los episodios recurrentes de atracones de comida que tienen lugar, como promedio, al menos una vez por semana durante 3 meses y que se traduce en sentimientos de culpa o vergüenza y, en muchos casos, problemas físicos derivados de ello. El contexto en que se produce el consumo puede afectar la estimación del médico de si la ingesta es excesiva o no, sobre todo si se tiene en cuenta el factor social que representa la comida y las celebraciones que se organizan en torno a la misma.

El TPA tiene una prevalencia de entre el 0,8% y el 1,9%, con una edad media de inicio en torno a los 23 años (Kessler, 2013). Es el trastorno alimentario más común en la población general y se asocia a menudo con el sobrepeso y la obesidad (Hudson, 2007). La frecuencia con la que aparece tanto en varones como en mujeres es similar, sin embargo, dado que a los varones les genera menor angustia, estos no cumplen los criterios completos del trastorno (Lewinsohn, 2002).

Criterios diagnósticos del Trastorno por Atracón según el DSM-V (A.P.A., DSM-V, 2013)

A. Episodios recurrentes de atracones de comida. Un episodio de atracones de comida se caracteriza por ambos de los siguientes:

a. Comer, en un período corto de tiempo (por ejemplo, dentro de un período de 2 horas), una cantidad de alimento que es mayor de lo que la mayoría de los individuos comerían en un período similar de tiempo bajo circunstancias similares.

b. Una sensación de falta de control sobre la ingesta durante el episodio (por ejemplo, la sensación de que uno no puede dejar de comer o controlar qué o cómo uno está comiendo).

B. Los episodios de atracones se asocian a tres (o más) de los siguientes:

a. Comer mucho más rápido de lo normal.

b. Comer hasta sentirse lleno de una manera incómoda.

c. Comer grandes cantidades de comida aun cuando uno no se siente físicamente hambriento.

d. Comer solo debido a sentir vergüenza por lo mucho que uno está comiendo.

e. Sentirse disgustado con uno mismo, deprimido o muy culpable después.

C. Aflicción marcada con respecto a los atracones.

D. Los atracones se producen, en promedio, al menos una vez a la semana durante 3 meses.

E. Los atracones no se asocian con el uso recurrente e inapropiado de conductas compensatorias como en la bulimia nerviosa y no ocurre exclusivamente durante el curso de la bulimia nerviosa o de la anorexia nerviosa.

Especificadores:

En remisión parcial: Después de haber cumplido todos los criterios para el trastorno por atracón, los mismos se producen con una frecuencia media de menos de un episodio por semana durante un periodo de tiempo sostenido.

En remisión completa: Después de haber cumplido todos los criterios para el trastorno por atracón, ninguno se ha mantenido durante un periodo de tiempo sostenido.

Gravedad:

Leve: 1-3 episodios de atracones por semana.

Moderada: 4-7 episodios de atracones por semana.

Severo: 8-13 episodios de atracones por semana.

Extrema: 14 o más episodios de atracones por semana.

Trastorno de la conducta alimentaria no especificado

Esta categoría se aplica a las presentaciones en las que los síntomas característicos de una forma de alimentación o de un trastorno de la alimentación, provocan un malestar clínicamente significativo o deterioro en la vida social, laboral, u otras áreas importantes, pero no cumplen todos los criterios para cualquiera de los trastornos la conducta alimentaria (A.P.A DSM-V, 2013).

Otros

- **Rechazo alimentario:** Síntoma caracterizado por una negativa a la ingesta.
- **Potomanía:** Ingesta excesiva de líquida.
- **Síndrome del comedor nocturno:** Pacientes obesos con inapetencia diurna que por la noche se convierten en comedores repetitivos e insomnes.
- **Pica o alotriofagia:** Ingesta persistente de sustancias no nutritivas. Se considera anormal desde los 18 meses.
- **Mericismo o rumiación:** Regurgitación repetida de la comida con masticación o no de la misma, que se presenta en la infancia se asocia a pérdida o no ganancia de peso.

1.1.3. Curso y pronóstico

Los TCAs comienzan típicamente en la adolescencia con una restricción en la dieta extrema y rígida que produce una pérdida de peso. En algunos adolescentes el trastorno es de corta duración y remite sin tratamiento o con una intervención breve pero en otros tiende a persistir y requiere tratamientos especializados, complejos y de larga duración (Fairburn, 2003). Es frecuente el desarrollo de atracones y aproximadamente la mitad de los casos que comienzan como AN terminan desarrollando BN (Sánchez Guarnido, 2013).

El curso de la AN muestra que el 46% de los pacientes se recupera completamente de la misma, una tercio mejoran solo de manera parcial o con la permanencia de algunas características residuales de la enfermedad, y el 20% restante se hace crónico (Arcelus, 2011). Un índice de masa corporal bajo, una mayor gravedad de los problemas sociales y psicológicos, el vómito autoinducido, y el abuso de medidas compensatorias purgativas se han identificado como predictores de mala evolución (Löwe, 2001).

Las pacientes con AN ingresan frecuentemente en el hospital para recibir tratamiento. Esto conlleva una repercusión global en todas las esferas de la vida del paciente, ya que tiene repercusiones a nivel familiar, social y académico. Además, el ingreso hospitalario es una opción terapéutica cara y no existe evidencia que apoye su coste-eficacia (Romeo, 2005). Un estudio demostró que en términos de coste-eficacia, las intervenciones ambulatorias son de utilidad para las pacientes con AN (Byford, 2007).

La AN se diagnostica frecuentemente junto con otras patologías, como son: la depresión mayor, los trastornos de ansiedad y los rasgos obsesivo-compulsivos (Bulik, 1997; Halmi, 2003). En las muestras clínicas y epidemiológicas, las tasas de prevalencia de al menos algún trastorno del eje I según el DSM-IV a lo largo de la vida como comorbilidad varían del 49% al 97% (Blinder, 2006; McDermott, 2006). Díaz-Marsá encontró en las pacientes con AN atípica mayor sintomatología depresiva, así como también se han observado niveles de ansiedad más altos en el trastorno anoréxico que en el propio trastorno de ansiedad (Díaz-Marsá, 1999). Un estudio reciente que buscaba establecer la prevalencia de cualquier forma de TCA con trastornos de ansiedad encontró que el 65% de las pacientes reunía los criterios para el trastorno de ansiedad. De los trastornos de ansiedad diagnosticados, la fobia social fue diagnosticada con más frecuencia (42%) seguido por: el trastorno de estrés postraumático (26%), el trastorno de ansiedad generalizada (23%), el trastorno obsesivo-compulsivo (5%), el trastorno de pánico/agorafobia (3 %) y la fobia específica (2%). Por otra parte, el 71% informó de la aparición del trastorno de ansiedad previo a la aparición del trastorno alimentario (Swinbourne, 2012). Aproximadamente el 20% de los pacientes con AN reportan la presencia durante la infancia de trastornos del desarrollo (por ejemplo, los del espectro autista y déficit de atención e hiperactividad) (Wentz, 2005).

En general, los TCAs están asociados con un deterioro significativo de la salud física. Por si mismos, tienen efectos profundos y específicos sobre el funcionamiento psicosocial (Bohn, 2008). Debido a su psicopatología nuclear, presentan importantes dificultades en su capacidad para estar con los demás y para establecer relaciones

personales afectivas íntimas y profundas. Del mismo modo, sus preocupaciones sobre la alimentación, y sus expresiones sintomáticas, les impiden comer de forma saludable y normalizada, lo que afecta su estado de ánimo, la función cognitiva y las relaciones familiares y sociales (Fairburn, 2008).

Los parámetros más importantes de un buen pronóstico son la remisión y la recuperación. En el otro extremo del espectro, la mortalidad es el parámetro más extremo de un mal pronóstico.

Se ha descrito previamente que la anorexia nerviosa tiene, por sí misma, la tasa de mortalidad más elevada en el conjunto de todas las enfermedades mentales (Nielsen, 1998; Harris, 1998; Walsh, 2000; Blinder, 2006), siendo el suicidio la principal causa de la alta mortalidad en la AN (Arcelus, 2011). Otras causas comunes de muerte en la anorexia son las consecuencias directas de la inanición y las enfermedades relacionadas con el consumo de alcohol (Papadopoulos, 2009).

La presencia de autolesiones se ha considerado clásicamente como un factor de mal pronóstico (Pierloot, 1975) y el comportamiento impulsivo emerge como uno de los mejores predictores de mal pronóstico (Sohlberg, 1989). Sin embargo estos resultados de Sohlberg deben ser tratados con precaución debido a que son el resultado de incluir en el mismo estudio tanto pacientes anoréxicas como bulímicas (Favaro, 2000).

La tasa bruta de mortalidad (TBM) es el número de muertes dentro de la población de estudio durante un determinado período de tiempo. La razón de mortalidad estandarizada (RME) es el porcentaje de muertes observadas en la población de estudio dividido por el porcentaje de muertes esperadas en la población de origen (Smink, 2013). Un metaanálisis reciente estableció una TBM para la anorexia nerviosa fue de 5,1 muertes por cada 1.000 personas-año y la RME general fue de 5,9. La mortalidad y el riesgo de suicidio son elevados en la bulimia también, aunque no tan marcados como en la anorexia. De acuerdo con el mismo meta-análisis, la TBM para la BN fue de 1,7 por 1000 años-persona y la RME de 1,9 (Arcelus, 2011).

Se ha sugerido, a través de la evidencia, que la inanición prolongada durante el proceso de maduración del cerebro podría dar lugar a disfunciones cerebrales debidas a cambios endocrinos y alteraciones en el metabolismo de los neurotransmisores (Kaye, 2009; McAdams, 2011) y, en consecuencia, a un aumento de la vulnerabilidad a los trastornos psiquiátricos. Deficiencias hormonales prolongadas pueden dar lugar a una maduración insuficiente en las regiones del cerebro responsables de la regulación del humor, resultando en “cicatrices biológicas” que pueden empeorar la vulnerabilidad a los

trastornos del estado de ánimo y de ansiedad (Mainz, 2012). Además, la AN crónica interrumpe el desarrollo educativo y profesional, así como las relaciones sociales, lo que también podría contribuir al desarrollo de comorbilidades psiquiátricas tales como la depresión y la ansiedad. En los pacientes con el subtipo compulsivo-purgativo de la AN aparecen tasas de comorbilidad dos veces mayores que aquellos pacientes con el subtipo restrictivo (Bühren, 2014). La comorbilidad psiquiátrica puede aumentar la gravedad del TCA, su cronicidad y la resistencia al tratamiento. Tanto la recuperación del TCA como la recuperación de la comorbilidad concomitante son más pobres debido a los efectos de la desnutrición en el curso de la enfermedad, la cognición y la eficacia de los medicamentos (Blinder, 1991).

1.1.4 Tratamiento de los TCAs

El tratamiento en los TCA exige la colaboración multidisciplinar y debe realizarse en diferentes niveles de atención y recursos asistenciales (Turón, 1997). El primer paso es conseguir la colaboración del paciente y su compromiso en un programa de tratamiento. La Guía de Práctica Clínica (GPC) sobre los Trastornos de la Conducta Alimentaria recoge las distintas actuaciones encaminadas al tratamiento de los TCAs (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos de la Conducta Alimentaria, 2009).

Objetivos del tratamiento en los TCA (GPC)

- 1. Restaurar o normalizar el peso y el estado nutricional a un nivel saludable para el paciente en el caso de la AN.** El soporte nutricional podrá ir desde una dieta basal, si la persona afectada presenta normonutrición, o bien dietoterapia específica (dieta oral) si coexiste con alguna patología asociada, hasta la práctica de una nutrición artificial (enteral oral o parenteral intravenosa) si existe una malnutrición energético-protéica grave. En el paciente ambulatorio, la realimentación habitual incluye seguir una dieta normal. En el hospital de día, el tratamiento es más intensivo y prolongado que a nivel ambulatorio. Cuando el tratamiento ambulatorio o de hospital de día es insuficiente, o el paciente presenta algún problema agudo, está indicado el ingreso hospitalario.

2. Tratar las complicaciones físicas.

3. Proporcionar educación sobre patrones alimentarios y nutricionales sanos. Además, se pueden entregar unas recomendaciones generales sobre los principios de la dieta equilibrada, en proporción, variedad y frecuencia de alimentos o más específicas según el tipo de TCA. Con la educación nutricional se pretende orientar a la persona afectada y a la familia respecto de la conducta a seguir e incrementar la motivación del paciente para que coopere y participe en el tratamiento.

4. Modificar/Mejorar las disfunciones previas o adquiridas a consecuencia de los TCA (pensamientos, actitudes, sentimientos, conductas inadecuadas, etc.), así como incrementar el peso, reducir/eliminar los atracones y purgas, depresión, entre otras variables clínicas de interés. Para ello se dispone de diferentes tratamientos:

— Terapias psicológicas

— Tratamientos farmacológicos

— Combinación de intervenciones

5. Tratar los trastornos asociados (comorbilidades), tanto psiquiátricos (incluyendo las alteraciones del estado de ánimo, la baja autoestima, la conducta, etc.) como físicos (diabetes mellitus, etc.).

6. Conseguir el apoyo familiar de la persona afectada del TCA y proporcionarle asesoramiento y terapia cuando sea necesario.

7. Prevenir las recaídas. Incluye abordar y prevenir situaciones que puedan favorecerlas y planificar estrategias para enfrentarse a ellas. Entre los aspectos que controlaremos cabe mencionar las variaciones del peso corporal, la solicitud de dietas y de fármacos por parte del paciente, el control de los hábitos alimentarios correctos, el uso de conductas purgativas, la práctica de ejercicio físico excesivo, el control de un correcto desarrollo pondoestatural y psicomotor, la detección de cualquier desequilibrio emocional o presión ambiental y el control y la atención a la familia.

Recomendaciones generales sobre las Medidas Médicas de los TCA (GPC)

9.GM.01. El soporte nutricional para personas afectadas con TCA será elegido en función del grado de malnutrición y la colaboración del paciente, siempre de acuerdo con el médico psiquiatra.

9.GM.02. Antes de iniciar nutrición artificial se debe evaluar el grado de colaboración de la persona enferma e intentar siempre convencerla de los beneficios de la alimentación natural.

9.GM.03. En el hospital de día, el soporte nutricional para pacientes con bajo peso en los cuales la dieta oral sea insuficiente puede suplementarse con nutrición artificial (tipo nutrición enteral oral). Deben administrarse, para asegurar su toma, en el horario de hospital de día, aportando una energía suplementaria que oscila entre 300 y 1.000 kcal/día.

9.GM.04. El soporte nutricional oral en personas afectadas con TCA hospitalizadas se estima adecuado (evolución favorable) cuando se produce una ganancia ponderal superior a 0,5 kg semanales, siendo lo habitual hasta incrementos de 1 kg en ese período. A veces, ante la resistencia del paciente con malnutrición moderada a reiniciar una alimentación normal se puede reducir la dieta en 500-700 kcal y añadir en igual cantidad nutrición enteral oral complementaria que debe ser administrada después de las comidas y no en lugar de las comidas.

9.GM.05. En caso de malnutrición grave, extrema inanición, mala evolución o nula colaboración a la ingesta por parte del paciente, estará indicado el tratamiento con nutrición artificial. Antes, si es posible, se inicia siempre dieta oral unida o no a nutrición enteral oral y se espera entre 3 y 6 días para evaluar el grado de colaboración y la evolución médico-nutricional.

9.GM.06. Sobre los requerimientos energéticos estimados, se recomienda que las necesidades calóricas al inicio siempre estén por debajo de las habituales, que para su estimación se emplee el peso real y no el ideal y que ante malnutrición grave los requerimientos energéticos sean de 25 a 30 kcal/kg peso real o kcal totales < a 1.000/día.

El Instituto Nacional para la Excelencia Clínica de Reino Unido(NICE) publicó unas directrices para el tratamiento de los TCAs (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos de la Conducta Alimentaria, 2009) basadas en la evidencia. Dichas recomendaciones se clasifican en tres niveles, que van desde A (fuerte apoyo

empírico a partir de ensayos aleatorios bien realizados) a C (opinión de expertos sin sólidos datos empíricos). Las recomendaciones sobre el tratamiento de los TCA están en su mayoría en el nivel C.

Tratamiento psicofarmacológico

Recomendaciones generales sobre el Tratamiento Farmacológico de los TCA (GPC)	
Anorexia nerviosa	
9.GF.1.	No se recomienda el tratamiento farmacológico como único tratamiento primario en personas con AN.
9.GF.2.	Debe tenerse precaución al prescribir tratamiento farmacológico a personas con AN que tengan comorbilidades tales como el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) o la depresión.
9.GF.3.	Dado el riesgo de complicaciones cardíacas que presentan las personas con AN, debe evitarse la prescripción de fármacos cuyos efectos secundarios puedan afectar la función cardíaca.
9.GF.4.	Si se administran fármacos con efectos adversos cardiovasculares debe realizarse la monitorización de las personas afectadas mediante ECG.
9.GF.5.	Todas las personas con AN deben ser advertidas de los efectos adversos que pueden producirles los tratamientos farmacológicos.

La literatura que existe en los tratamientos para AN con fármacos es escasa e inconclusa (Berkman, 2006). Hay evidencia de diferencias significativas en el aumento de peso al finalizar el tratamiento multimodal con antidepresivos comparado con placebo (Attia, 1998 [fluoxetina]; Biederman, 1985 [amitriptilina]; Halmi, 1986 [amitriptilina]; Lacey, 1980 [clomipramina]). La evidencia preliminar apoya el uso de la olanzapina para el tratamiento en la AN, demostrando que la olanzapina a dosis entre 2,5 y 15 mg diarios promueve la ganancia de peso y tiene efectos positivos en los síntomas psicológicos asociados (Dunican, 2007).

La dosis de fluoxetina (60 mg/día) administrada durante 6 a 18 semanas ha logrado en todos los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), reducir los atracones y purgas así como los síntomas psicológicos relacionados con el TCA en un breve plazo de tiempo. Esta evidencia sobre el efecto del tratamiento con fluoxetina (60 mg/día) es a corto plazo, ya

que no existe evidencia de la efectividad del tratamiento a largo plazo, así como tampoco de la duración óptima del tratamiento. Algunos estudios han informado remisiones en un número pequeño de personas tratadas únicamente con psicofármacos, con lo que debemos tener en cuenta que los síntomas mejoran, pero persisten en el tiempo y no desaparecen (Berkman, 2006).

Con respecto al TPA, en los ECA a corto plazo con antidepresivos inhibidores selectivos de la receptación de serotonina, el grupo tratado con estos fármacos presenta mejores resultados en la reducción de los síntomas relacionados con el TCA, con el comportamiento, el peso y la gravedad de la enfermedad. No se puede juzgar el impacto clínico de estas conclusiones al no existir datos de la remisión total del TA ni de seguimiento (Berkman, 2006).

Tratamiento psicoterapéutico

El tratamiento psicológico junto con la reeducación y normalización de los hábitos alimentarios es la piedra angular de un buen programa de tratamiento. El objetivo del tratamiento psicológico es el de conseguir unos cambios duraderos en los pensamientos y emociones relacionados con el peso corporal, la silueta y el tamaño del cuerpo, de forma que se disminuya la importancia que la delgadez tiene para el paciente.

El mayor grado de evidencia (A) se le da a la Terapia Cognitivo-Conductual para la Bulimia Nerviosa, una conclusión confirmada por dos revisiones sistemáticas recientes (Shapiro, 2007; Wilson, 2005).

En los últimos años la investigación recomienda que las intervenciones se hagan centrándose en la patología de personalidad asociada a los TCA que además es la que más determina su nivel de funcionamiento (De Bolle, 2011). En esta línea diferentes investigaciones han adaptado por ejemplo la metodología de la terapia dialéctica conductual (TDC), creada en principio para los trastornos de personalidad, a pacientes con TCA, obteniendo buenos resultados (Courbasson, 2012).

Recomendaciones generales sobre la Terapia psicológica (GPC)

Anorexia nerviosa

9.GP.1. Las terapias psicológicas a valorar para la AN son: Terapia Cognitivo-Conductual (TCC), Terapia Familiar Sistémica (TFS), Terapia Interpersonal (TIP), Terapia Psicodinámica (TPD) y Terapia Conductual (TC).

9.GP.2. En aquellas personas afectadas que necesitan cuidados especiales es aún más importante la elección del modelo de tratamiento psicológico que se les ofrece.

9.GP.3. Se considera que el objetivo del tratamiento psicológico es la reducción del riesgo, lograr un aumento de peso a base de una alimentación saludable, reducir otros síntomas relacionados con el TCA y facilitar la recuperación física y psicológica.

9.GP.4. La mayor parte de los tratamientos psicológicos en personas con AN pueden ser realizados de forma ambulatoria (con exploración física de control) por profesionales expertos en TCA.

9.GP.5. La duración del tratamiento psicológico deber ser al menos de 6 meses cuando se realiza de manera ambulatoria (con exploración física de control) y de 12 meses en pacientes que han estado en hospitalización completa.

9.GP.6. En personas afectadas con AN tratadas con terapia psicológica ambulatoria que no mejoren o empeoren se debe considerar la indicación de tratamientos más intensivos (terapias combinadas con la familia, hospitalización parcial o completa).

9.GP.7. Para personas con AN hospitalizadas conviene establecer un programa de tratamiento dirigido a suprimir los síntomas y conseguir el peso normal. Es importante un adecuado control físico durante la renutrición.

9.GP.8. Los tratamientos psicológicos deben orientarse a modificar las actitudes

conductuales, las relacionadas con el peso y la figura corporal y el temor a ganar peso.

9.GP.9. En personas con AN hospitalizadas no es conveniente utilizar programas de modificación de conducta excesivamente rígidos.

9.GP.10. Tras el alta hospitalaria, las personas con AN deberían recibir atención ambulatoria que incluya supervisión de la recuperación del peso normal e intervención psicológica dirigida a la conducta alimentaria, las actitudes sobre peso y silueta y el miedo a la respuesta social ante el aumento de peso, junto con controles físicos y psicológicos periódicos. La duración de este control debe ser de al menos 12 meses.

9.GP.11. En niños y adolescentes con AN que necesiten hospitalización y una recuperación urgente del peso deberían tenerse en cuenta las necesidades educativas y sociales propias de su edad.

1. 2. PERSONALIDAD Y TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA

El principal motivo para el estudio de la personalidad en los TCA radica en la observación de patrones específicos, como la baja tolerancia a la frustración y el deficiente control de impulsos en pacientes con trastornos bulímicos, o la rigidez y la necesidad de control estricto en las pacientes con anorexia nerviosa (Cassin, 2005). Además, diversos estudios han identificado tasas muy variables de comorbilidad global entre los trastornos de la conducta alimentaria y los trastornos de personalidad (TP), que van del 27% al 93% (Díaz-Marsá, 2000; Rosenvigne, 2000; Rø, 2005; Spindler, 2007; Godt, 2008; Piran, 2008; Jáuregui, 2009; Gaudio, 2011).

Los rasgos psicológicos que habitualmente se han asociado a los TCA son varios: déficits en la autoestima, dependencia, temores a la pérdida de control, vivencias de soledad, así como temor a ésta y al abandono, vivencia de control externo, inseguridad y problemas de identidad. Un estudio reciente (von Lojewski, 2014) ha puesto de manifiesto que los cinco factores de personalidad de la International Personality Disorder Examination interview (IPDE) (Loranger, 1994) más relacionados con los TCA fueron: la ansiedad interpersonal, la inestabilidad, la auto-incertidumbre, la

obsesión y el perfeccionismo. En él, las pacientes con Índice de Masa Corporal (IMC) $<18,5$, kg / m² tenían puntuaciones significativamente mayores del factor "ansiedad interpersonal" y las pacientes que tenían más purgas puntuaciones significativamente mayores para los ítems "ansiedad interpersonal", "inestabilidad", y "perfeccionismo". Este estudio corrobora otros previos en los que se demuestra que la personalidad juega un papel crucial en la etiología y en el mantenimiento de los TCA (Debois, 1949; Bruch, 1978; Cassin, 2005; Lilenfeld, 2006; Wagner, 2006; Nilsson, 2007; Bardone-Cone, 2010) y además que estos se pueden dividir según distintos factores de personalidad implicados. Además, como parece lógico, la comorbilidad con un diagnóstico en el eje II, empeora el pronóstico del cuadro (Rø, 2005; Helverskov, 2010). Muchos son los investigadores que ya han hecho referencia a la existencia de comorbilidad entre los TCA y los trastornos de la personalidad, si bien no han sabido definir, por el momento, la existencia de unas características específicas de personalidad que definan el vínculo directo entre ambos. Vaz-Leal considera que los rasgos límite de personalidad podrían considerarse como la "base psicopatológica de la bulimia nerviosa", condicionando su curso y su pronóstico (Vaz-Leal, 2013). Los estudios clínicos coinciden en definir la personalidad premórbida de la AN como obsesiva, rígida, meticulosa, perfeccionista, dependiente y socialmente inhibida. Eysenck realizó una descripción de la personalidad a través del establecimiento de ejes. Propuso tres dimensiones básicas: extraversión-introversión (Factor E), neuroticismo o emocionabilidad (Factor N) y psicoticismo o dureza (Factor P). Según estas dimensiones de personalidad, las pacientes bulímicas suelen puntuar más alto en neuroticismo y psicoticismo y más bajo en integración social. Además obtienen puntuaciones elevadas en la escala de adicción, lo que podría apoyar la hipótesis que considera la bulimia como un comportamiento adictivo.

Dimensiones de Personalidad (Eysenck, 1947; Eysenck, 1991)

Factor E (Extraversión): Se refiere a la sociabilidad y a la necesidad de estar con gente. El extravertido tiene muchos amigos, le gusta hablar y no le agrada estar solo. Es impulsivo, bromista, optimista y le gustan los cambios. Se enfada con rapidez y tiende a ser agresivo. El introvertido es una persona retraída, reflexiva, seria, previsor, ordenada, pesimista, reservada y distante, salvo en la intimidad.

Factor N (Neuroticismo o emocionalidad): Hace referencia a la preocupación por aquello que pueda salir mal, junto con una reacción emocional ansiosa ante estos pensamientos. Las personas con una puntuación alta en esta escala se muestran ansiosos, preocupados, inestables emocionalmente, con respuestas explosivas y dificultad para recuperar la normalidad después de haberse alterado. Estas formas de reaccionar explosivas e irracionales provocan una gran dificultad para la adaptación. Por el contrario, los individuos estables se muestran calmados, despreocupados, equilibrados y responden de forma emocionalmente débil.

Factor P (Psicoticismo o dureza): Hace referencia a la empatía y preocupación por las personas, de modo que una puntuación alta en este factor mostraría una persona solitaria, despreocupada por los demás, con tendencia a los problemas interpersonales, rara y extravagante. Puede llegar a ser cruel, insensible y hostil, incluso con gente cercana e íntima, no mostrando culpa ni sensibilidad por los demás.

Garner intentó definir el temperamento anoréxico mediante la escala EPQ (Eysenck Personality Questionnaires) (Eysenck, 1997), llegando a la conclusión de que las personas con AN eran más inestables emocionalmente y más introvertidas que los restantes grupos de la población (Garner, 1980).

Es sabido que diferentes personas con la misma enfermedad, ya sea la AN o la BN, pueden tener rasgos de personalidad diferentes, distinta psicopatología y diferentes presentaciones de los síntomas (Westen, 2001; Duncan, 2005; Wonderlich, 2007; Jordan, 2008). Esta heterogeneidad tiene varias implicaciones clínicas importantes, que incluyen la dificultad en establecer la etiología y el tratamiento. Los dos subtipos de AN, la ANR y la ANCP, se diferencian en la ausencia o la presencia de episodios regulares de atracones o purgas, pero la evidencia sugiere que este marco teórico tiene validez predictiva limitada (Peat, 2007; Wonderlich, 2007). Un enfoque alternativo para la caracterización de la heterogeneidad de diagnóstico es identificar subtipos clínicamente relevantes de AN basadas en las dimensiones tales como las variables de personalidad (Cassin, 2005; Lilenfeld, 2006). La identificación de subtipos basados en la personalidad teóricamente caracterizaría mejor la heterogeneidad en la AN, lo que se traduciría en el desarrollo de una base más sólida para la investigación sobre la etiología, la fisiopatología y el tratamiento (Lavender, 2013).

Existen numerosos estudios empíricos sobre la clasificación en la BN, así como en muestras heterogéneas de TCAs (Robins, 1996; Goldner, 1999; Westen y Harnden-Fischer, 2001; Espelage, 2002; Wonderlich, 2005; Claes, 2006; Wonderlich, 2007). La evidencia de estos estudios apoya la validez clínica de tres subtipos en función de las características de personalidad (Lavender, 2013):

- Regulación a la baja (es decir, perfil impulsivo y emocional con comportamiento desregulado). Presentan peor funcionamiento psicosocial, problemas asociados con el consumo de sustancias, y los síntomas característicos de los trastornos de personalidad del *cluster B*.
- Regulación en exceso (es decir, perfil compulsivo e inhibido). Se caracterizan por niveles elevados de perfeccionismo y síntomas obsesivo-compulsivos.
- Normativo o resiliente (es decir, escasa influencia de los factores de la personalidad).

En la AN, también se han llevado a cabo estudios buscando subtipos de la enfermedad en relación con factores de personalidad (Vitousek, 1994; Holliday, 2006; Spindler, 2007; Gazzillo, 2013) y la evidencia apoya la utilidad clínica de los mismos en la predicción de los resultados del tratamiento (Wildes, 2011) y en el uso de variables clínicas (Lavender, 2013). De particular relevancia clínica son los resultados que muestran diferencias en las variables afectivas y de comportamiento entre los distintos subtipos y que son teóricamente importantes para comprender la etiología y el mantenimiento de la AN. Para varios autores (Wildes, 2011; Lavender, 2013) el subtipo denominado “regulación a la baja” se relaciona con una desregulación emocional y conductual que podrían estar asociadas con una peor respuesta al tratamiento.

Las personas con TCA a menudo muestran altos niveles de perfeccionismo desadaptativo, incluyendo las expectativas personales idealistas (Bardone-Cone, 2007a; Brown, 2012) que pueden contribuir al desarrollo y mantenimiento del trastorno. En efecto, los rasgos perfeccionistas pueden conducir a una persona a que se adhiera estrictamente a unas normas precisas respecto a lo que debería comer o cuando hacerlo, enfatizar de manera excesiva en la consecución del ideal del cuerpo y delgadez y tener unas expectativas elevadas que desembocan en minusvaloraciones y autocríticas excesivas cuando estas no se logran. Varios estudios longitudinales han encontrado el rasgo de personalidad “perfeccionismo” como manera de predecir la aparición de

síndromes anoréxicos (Tyrka, 2002), los síntomas bulímicos (Killen, 1994; Vohs, 1999), y el trastorno por atracón (Bardone-Cone, 2006). Además, diversos estudios de seguimiento longitudinales de muestras clínicas proporcionan la evidencia de que el perfeccionismo es un predictor negativo en los resultados del tratamiento de pacientes con diagnósticos de TCA de uno (Rø, 2003) y cinco años (Bizeul, 2001) de seguimiento. Esto sugiere que el perfeccionismo puede actuar como factor mantenedor de la patología alimentaria, además de predecir su aparición (Bardone-Cone, 2007a).

Otros factores de personalidad que se han estudiado a largo plazo en los TCAs son la desconfianza interpersonal y la inmadurez, sobre los cuales existen numerosos estudios, pero con resultados dispares. Así, hay evidencia de que la desconfianza interpersonal, entendida como una dificultad para ser capaz de establecer relaciones cercanas y expresar los sentimientos a los demás; lo que puede contribuir a dificultar la autorregulación en los estados emocionales negativos (Dodge y Garber, 1991), puede ser un factor predictor de la aparición de patología alimentaria en los varones adolescentes (Leon, 1995). A esto se une que puntuaciones de desconfianza interpersonal altas predicen la recaída en los individuos con AN (Bizeul, 2001) y BN (Olmsted, 1994; Toner, 1988). Sin embargo para otros autores (Sohlberg, 1992) la desconfianza interpersonal no es un predictor significativo de los resultados a un año de seguimiento en los pacientes con AN o BN, (aunque sí admiten que podría tener mayor importancia a largo plazo) y otros directamente encontraron que eran niveles más bajos de desconfianza interpersonal en comparación con las puntuaciones altas de la misma los que contribuirían a la aparición del trastorno (Holland, 2013). Por otra parte, los temores hacia la madurez, que reflejan una resistencia a asumir responsabilidades de las personas adultas y un deseo de volver a la seguridad de la infancia, se han postulado como característicos en la aparición de la patología alimentaria (Bruch, 1978). Algunos estudios han encontrado que el miedo a madurar supone un predictor significativo en la aparición de la patología alimentaria, no solo en adolescentes (Killen, 1994), sino también en adultos (Holland, 2013). Sin embargo, otros estudios prospectivos no han apoyado la asociación prospectiva entre la aparición de síntomas de los trastornos alimentarios y los miedos en relación a la adquisición de mayor grado de madurez (Lilenfeld, 2006). La intolerancia a las emociones negativas puede entenderse como consecuencia del perfeccionismo y los problemas de interacción interpersonales (Patterson, 2012).

En resumen, los resultados de los diversos estudios indican que el perfeccionismo, la desconfianza interpersonal y el miedo a madurar predicen la aparición de los síntomas del TCA, pero únicamente el perfeccionismo es capaz de predecir el mantenimiento de los mismos.

Los trastornos de la conducta alimentaria están, por tanto, asociados de manera no desdeñable (por encima del 50%) a los trastornos de personalidad. Son varios los estudios y los meta-análisis que sugieren que los TP son menos frecuentes en los sujetos con ANR que en otros pacientes con TCA, pero cuando aparecen, los más comunes son los que se engloban dentro del cluster C (Sansone, 2005; Cassin, 2005; Martín-Murcia, 2009), seguidos por trastornos del cluster B (Bornstein, 2001; Spindler, 2007; Godt, 2008; Gaudio, 2011). En la BN lo más llamativo es la comorbilidad simultánea con varios trastornos de personalidad, de los que los más frecuentes son los del grupo B (límite e histriónico) y en menor medida, del grupo C (evitador y obsesivo) (Echeburúa, 2001). En cambio, los pacientes con ANCP y con BN tienden a mostrar una patología de la personalidad más grave y dominante, en general, con mayor prevalencia de TP límite y otras del cluster B (Díaz-Marsá, 2000; Godt, 2008, Sansone 2011; Gaudio, 2011). Existen menos datos acerca de la comorbilidad de los TP con el Trastorno por Atracón o con el TCANE y aunque se estima que aparece con menor frecuencia que en la AN o la BN, cuando lo hace, el impacto sobre el pronóstico y el tratamiento es elevado (Agras, 2009; Friborg, 2014). Tomando como referencia la clasificación DSM V, encontramos una relación entre personalidad tipo B (especialmente límite e histriónica) y la BN y el tipo C (trastorno de la personalidad por evitación y trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad) con la AN. Los trastornos de personalidad del tipo A parecen poco relacionados. Se ha relacionado enormemente la BN con el trastorno límite de la personalidad.

1.3. ENDOFENOTIPOS EN LOS TCA

Los endofenotipos se definen como rasgos cuantificables e independientes del estado que están correlacionados genéticamente con la carga de la enfermedad y que se pueden expresar en los familiares sin que estos padezcan la enfermedad (Gottesman, 2003). La teoría de que los genes y el medio ambiente se combinan para conferir una

susceptibilidad al desarrollo de una enfermedad determinada fue descrita ya en la primera mitad del siglo XX, sobre todo en enfermedades somáticas como el cáncer o la diabetes. Sin embargo, el uso de dicho marco teórico para explorar la etiología de los trastornos psiquiátricos es mucho más reciente. Existe un acuerdo general de que es necesario un enfoque más biológico para poder identificar y estratificar a los pacientes psiquiátricos (Frangou, 2013), ya que en la actualidad existe una importante disociación entre el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades mentales y su comprensión etiológica y fisiopatogénica. Una de las estrategias más propuestas en los últimos años, nacida de la necesidad de reducir la heterogeneidad fenotípica se basa en el concepto del endofenotipo (o fenotipo intermedio).

Figura 3. Justificación de un enfoque según el endofenotipo del estudio de los análisis genéticos de trastornos con complejidad genética (Gottesman, 2013)



Este razonamiento sostiene que si los fenotipos asociados con un trastorno son altamente especializados y representan fenómenos relativamente sencillos y supuestamente más elementales, el número de genes necesarios para producir las variaciones en estos rasgos podría ser menos de los implicados en la producción de una entidad nosológica con diagnóstico psiquiátrico. Así, los endofenotipos podrían proporcionar un medio para identificar los rasgos o las facetas de los fenotipos clínicos, así como las consecuencias de los genes y, en principio, podrían ayudar en la identificación de genes aberrantes en sistemas poligénicos hipotéticos que confieren la vulnerabilidad a los trastornos. Siguiendo los criterios para la identificación de marcadores genéticos en Psiquiatría (Gershon, 1986), Gottesman los adaptó para los endofenotipos (Gottesman, 2003):

- El endofenotipo se asocia con la enfermedad en la población general.
- El endofenotipo es heredable.
- El endofenotipo es principalmente independiente del estado (se manifiesta en una persona estando presente la enfermedad o no).
- Dentro de las familias, el endofenotipo y la enfermedad se cosegregan.
- El endofenotipo encontrado en los miembros afectados de la familia se halla en miembros de la familia no afectados en una tasa mayor de lo que se espera en la población general.

Por otra parte, la tendencia en investigación en Psiquiatría en los últimos años es buscar biomarcadores de las enfermedades mentales, a través de los cuales se pueda llegar a un diagnóstico más preciso, se pueda llegar a comprender la etiología del mismo, puedan inferirse implicaciones pronósticas y, consecuentemente, se puedan ofrecer mejores tratamientos individualizados para los pacientes. Los biomarcadores indican variaciones individuales en la gravedad de la enfermedad, la respuesta al tratamiento, el curso de la enfermedad o la carga de enfermedad acumulada. El interés por los mismos, nace del sistema de clasificación propuesto por el Prof. McGorry (McGorry, 2006), quien establece el modelo de estadificación clínica, ampliamente utilizado en la medicina clínica pero prácticamente ignorado en la Psiquiatría, como una forma más refinada de diagnóstico que podría restaurar la utilidad del mismo, promocionar la intervención temprana y la organización de datos en un marco clínico-patológico coherente. Este modelo ha sido trasladado a los TCAs recientemente (Treasure, 2014). La evidencia de los estudios epidemiológicos, los hallazgos neuropsicológicos, la respuesta al tratamiento y el pronóstico, podrían explicar, para este autor, una trayectoria específica y longitudinal para la anorexia nerviosa en la que hay una evidencia de progresión neurobiológica y de que las intervenciones emparejadas a cada etapa de la enfermedad pueden optimizar el tratamiento. La estadificación heurística sería, por tanto, un modelo útil para la anorexia nerviosa a la hora de poder proporcionar una información pronóstica e intervenciones emparejadas a cada fase de la enfermedad. Por último el autor descarta que este mismo modelo pueda ser trasladable a la bulimia nerviosa o al trastorno de atracones en este momento.

Este supuesto alejamiento del resto de especialidades médicas ya fue criticado por Kandel, quien resaltó la adherencia de la Psiquiatría a líneas de pensamiento separadas de la ciencia (Kandel, 1998), a pesar de reconocer que una de las principales causas que lo motivó fue el lento avance en el conocimiento de la Neurociencia. Como resultado de los avances en los últimos años, la Psiquiatría debería estar en disposición de comenzar a buscar un acercamiento que permitiría la búsqueda de una comprensión más profunda de las bases biológicas de la conducta. Así, buscando ese acercamiento, Kandel propuso cinco principios.



Ilustración 0-14: Eric R. Kandel (1929-)

Principios de Kandel para el establecimiento de un marco común entre Psiquiatría y Neurociencia (Kandel, 1998)

1. Todos los procesos mentales, incluso los más complejos procesos psicológicos, derivan de las operaciones del cerebro. El principio central de esta visión es que lo que comúnmente llamamos mente es una gama de funciones realizadas por el cerebro. Las acciones del cerebro no sólo subyacen conductas motoras relativamente simples, como caminar y comer, si no todas las acciones cognitivas complejas, conscientes e inconscientes, que asociamos con el comportamiento humano, tales como el pensamiento, el habla y la creación de obras de la literatura, la música y el arte. Así, los trastornos de la conducta que caracterizan a las enfermedades psiquiátricas son trastornos de la función cerebral, incluso en aquellos casos en los que las causas de las perturbaciones son claramente ambientales.
2. Los genes y sus productos proteicos son importantes determinantes del patrón de interconexiones entre las neuronas en el cerebro y los detalles de su funcionamiento. Los genes y, específicamente, las combinaciones de genes, por lo tanto, ejercen un control significativo sobre el comportamiento. Así, un componente importante que contribuye al desarrollo de las principales enfermedades mentales es genético.

3. Los genes alterados no explican, por sí mismos, toda la varianza de una enfermedad mental grave. Los factores sociales o de desarrollo también contribuyen de manera muy importante. Así como las combinaciones de genes contribuyen al desarrollo de la conducta, los factores sociales y de comportamiento pueden ejercer acciones en el cerebro para modificar la expresión de genes y por lo tanto la función de las células nerviosas. El aprendizaje, incluido el aprendizaje que se traduce en un comportamiento disfuncional, produce alteraciones en la expresión génica. Por lo tanto toda "crianza" es en última instancia, expresado como "naturaleza".
4. Alteraciones en la expresión génica inducidas por el aprendizaje dan lugar a cambios en los patrones de conexiones neuronales. Estos cambios no solo contribuyen a la base biológica de la individualidad, si no que se supone que son responsables del inicio y mantenimiento de las anomalías del comportamiento que son inducidas por las contingencias sociales.
5. En la medida en que la psicoterapia es efectiva y produce cambios a largo plazo en el comportamiento, es de suponer que lo hace a través del aprendizaje, mediante la producción de cambios en la expresión de genes que alteran la fuerza de conexiones sinápticas y cambios estructurales que alteran el patrón anatómico de interconexiones entre las células nerviosas del cerebro. Como la resolución de las imágenes del cerebro aumenta, eventualmente debe permitir una evaluación cuantitativa de los resultados de la psicoterapia.

La estadificación clínica (Mc Gorry, 2006), a criterio de su autor, precursor y principal defensor, tiene un potencial inmediato para mejorar las intervenciones en Psiquiatría tal como lo hace en muchos trastornos médicos complejos y potencialmente graves. Las intervenciones podrían ser evaluadas en términos de su capacidad para prevenir o retrasar la progresión de la enfermedad. Se podrían estudiar variables biológicas y factores de riesgo candidatos a través de las distintas etapas de una misma enfermedad y su papel en la especificidad, la aparición y progresión de la misma. Así, podría desarrollarse un marco clínico-patológico como una estrategia heurística para el desarrollo y evaluación de las bases biológicas de los trastornos psiquiátricos. Postula que las primeras etapas de la esquizofrenia, la depresión psicótica y el trastorno bipolar

se presentan con un fenotipo genérico, dominado por características no específicas, siendo este fenotipo indiferenciado la consecuencia de uno o más mecanismos fisiopatológicos comunes que actúan durante la fase post-puberal del desarrollo cerebral. En este contexto, los biomarcadores tendrían su relevancia en las etapas tempranas de la enfermedad e idealmente, tendrían la capacidad de (Banati e Hickie, 2009):

- Registrar el grado actual de perturbación en sistemas neurobiológicos claves, en el supuesto de que tales marcadores se puedan usar en el tiempo como medidas directas de la respuesta al tratamiento.
- Predecir la extensión de la respuesta específica e inespecífica a diversas intervenciones (es decir, el tratamiento guía de selección).
- Predecir la progresión a distintos tipos de la enfermedad (por ejemplo, la esquizofrenia o trastorno bipolar).

Propiedades de los biomarcadores (Banati e Hickie, 2009)

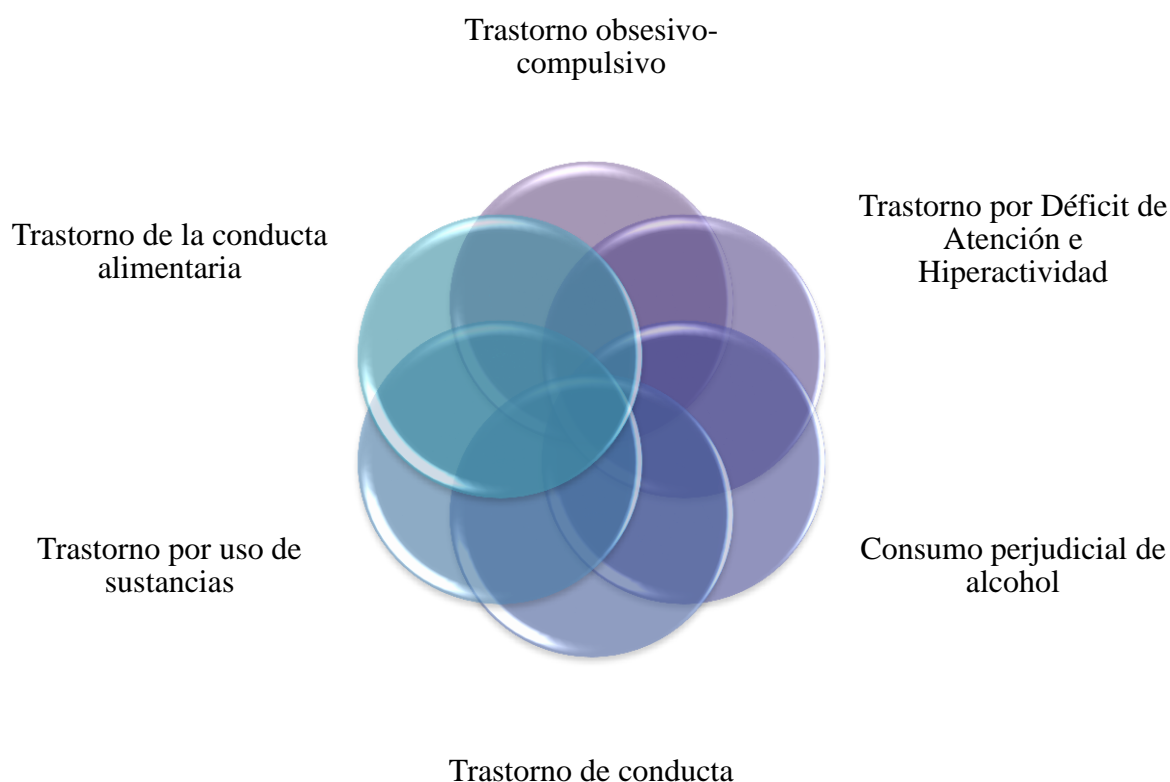
1. **Inespecíficos para el diagnóstico.** Un mismo marcador debería ser útil como predictor de distintos tipos de enfermedad.
2. **Cuantitativos.** Variables que se relacionan directamente con el funcionamiento (cognición, ciclo de sueño-vigilia y otros fenómenos circadianos, metabolismo, función cardiovascular o función inmunológica).
3. **Longitudinales.** Las medidas transversales simples son típicamente menos informativas que las medidas que varían con el tiempo, presumiblemente en asociación con el estado de la enfermedad o durante los períodos críticos del desarrollo cerebral a través del tiempo (por ejemplo, las funciones cognitivas superiores durante adolescencia tardía).
4. **Plausiblemente vinculados a la fisiopatología subyacente.** Los biomarcadores reflejan organicidad; es decir, se refieren a cambios activos en el cerebro que se asocian a cambios en el estado de la enfermedad o cambios en el sistema nervioso central secundarios a otros trastornos, tales como cambios sutiles en el metabolismo o en la homeostasis nutricional.

5. **Predictores del riesgo de deterioro.** Cada medida se suma, de manera significativa, a un modelo general que explica los aumentos individuales en discapacidad. Aunque los factores de riesgo actuales tienen, por sí mismos, bajo predictivo valor, si cada uno está en relación con aspectos diferentes de la misma fisiopatología, juntos podrían ayudar a explicar la varianza en el resultado o la respuesta a los tratamientos entre los individuos con fenotipos clínicos similares.

De esta manera, son muchos los estudios que se han llevado a cabo en relación con los endofenotipos y las distintas patologías psiquiátricas, como por ejemplo, los que se han realizado teniendo en cuenta distintas variables en la esquizofrenia y en el trastorno bipolar (Ivleva, 2012; Ferrareli, 2013; Skudlarski, 2013; Mahon, 2013; Hranov, 2013; Fujioka, 2014; Mathew, 2014), en los trastornos afectivos (Hasler, 2011; Belleau, 2012; Peterson, 2014), en los trastornos por uso, abuso y dependencia de sustancias (Ersche, 2010; Hill, 2010; Ducci, 2012; Jupp, 2014) y trastornos de inicio en infancia y adolescencia, como el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (Kebir, 2011; Shang, 2011, Fernández-Jaén, 2012; Gau, 2014) o los Trastornos del Espectro Autista (Sacco, 2010; Napolioni, 2011; Pelphrey, 2011). Sin embargo, sólo existe un estudio que habla de endofenotipos y TP (Paris, 2011) y muy pocos los que han buscado endofenotipos en los TCAs. Los pocos estudios al respecto recogen diversos datos. Uno reside en que una coherencia central débil junto con un pobre cambio en la actitud mental (bajo *set-shifting*) son marcadores de riesgo para los trastornos alimentarios y además parecen ser endofenotipos asociados con los mismos (Tenconi, 2010; Kanakam, 2013). Por otra parte, la atención centrada en los detalles (*attention to detail*) es un endofenotipo candidato en mayor grado a la AN en comparación con la BN, donde la mala integración global puede ser más relevante (Roberts, 2013). En un análisis retrospectivo, los autores se plantearon el papel que desempeñaba la prealbúmina, cuyos niveles se correlacionan con el tiempo de estancia hospitalaria, la cicatrización de heridas y las tasas de infección y mortalidad en adultos hospitalizados en servicios médicos o quirúrgicos. Trasladando esta hipótesis a los TCAs, encontraron que los pacientes con niveles bajos de prealbúmina en el momento del ingreso hospitalario tenían mayor riesgo en la realimentación precoz: un riesgo hasta tres veces mayor de hipofosfatemia y un incremento dos veces mayor en la

hipoglucemia comparado con los pacientes que tenían una prealbúmina normal, independiente del IMC (Gaudiani, 2014). Otro de los estudios estableció dos entidades patológicas relativamente autónomas en función de la actividad del transportador de serotonina (5HT): una, correspondiente a la bulimia nerviosa, en la que se asocia la función anormal del transportador de 5HT y la inestabilidad afectiva, pero relativamente independiente del abuso sexual en la infancia; y otra, relevante para el trastorno límite de la personalidad, en la que el abuso sexual, los síntomas disociativos, y la impulsividad conductual convergen. Los autores proponen así, un subtipo de BN en el que la función anormal del transportador de la 5HT puede constituir una base para la concurrencia frecuente de los trastornos bulímicos y los síntomas borderline de la personalidad (Steiger, 2000). Por último, algunos autores sugieren la posibilidad de que los TCAs pertenezcan a un espectro más amplio que englobe los trastornos compulsivos (Altman, 2009; Fineberg, 2010; Robbins, 2011; Grant, 2013).

Figura 4. Espectro propuesto para los trastornos compulsivos (Adaptado de Montigny, 2013)



En el estudio de Montigny (Montigny, 2013), se revisó la validez del espectro compulsivo, diferenciándolo de la dimensión de conductas externalizadoras. Los resultados mostraron que los TCAs y los síntomas obsesivo-compulsivos explicaban un constructo para la compulsividad, mientras que el abuso de sustancias y el consumo perjudicial de alcohol pertenecían a un constructo de comportamientos externalizadores, del que también formaba parte el trastorno de conducta, y en menor medida, los síntomas del trastorno por déficit de atención e de hiperactividad. Una de las principales críticas que se le puede hacer a este estudio es no haber identificado los distintos subgrupos de los TCAs por separado, por lo que no podemos saber con exactitud qué muestra de los mismos han utilizado y si esta se corresponde con un perfil de AN, BN, TCANE o bien es una muestra heterogénea en la que todos tienen cabida. Por la relación que existe entre la AN y la obsesividad (Altman, 2009), es de esperar que el perfil incluido en este espectro cuadre más con la AN, mientras que la BN, asociado a mayor impulsividad pueda quedar incluida en la dimensión de conductas externalizadoras. Este es un punto controvertido de este estudio que no queda aclarado. Otro de los hallazgos que encontraron fue identificar los correlatos neurales de estos endofenotipos psiquiátricos, proporcionando un fuerte apoyo a las anomalías en el lóbulo orbitofrontal encontradas en compulsividad y también en los TCAs (Uher, 2004; Santel, 2006; Suda, 2010; Brooks, 2011). Esta agrupación de los TCAs con los trastornos del espectro compulsivo puede realizarse también desde una perspectiva de los factores de personalidad, tal y como ha quedado explicado en el capítulo anterior.

Las tasas de incidencia de los TCAs en el Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC) no más altas que en la población general (Bienvenu, 2011). Sin embargo, esta aparente falta de comorbilidad entre estos trastornos no debe oscurecer la posible interpretación de que todos ellos reflejan una tendencia en el comportamiento que se deriva de un endofenotipo común (compulsividad), a pesar de que la tendencia se expresa de distintas maneras; lo que resulta, por lo tanto, en diagnósticos que no se solapan (Robbins, 2012).

Lacey y Evans, propusieron el término de bulimia multiimpulsiva para hacer referencia a aquellas formas de bulimia nerviosa en las que se podía observar una alta prevalencia de conductas disruptivas e impulsivas (Lacey y Evans, 1986). Sería una forma específica de bulimia nerviosa caracterizada por la existencia de una alta prevalencia de comportamientos impulsivos no relacionados con la alimentación, como

abuso de drogas y/o alcohol, tentativas de suicidio, autolesiones, desinhibición sexual y cleptomanía. Posteriormente, Lacey (Lacey, 1995) justificó su propuesta de aislar las formas multiimpulsivas de bulimia en función de la prevalencia de comportamientos impulsivos en la población de pacientes con bulimia nerviosa mediante el establecimiento de unos criterios diagnósticos operacionalizados para esta entidad nosológica.

Criterios diagnósticos de la bulimia multiimpulsiva (Lacey, 1995)	
a)	beber al menos 36 unidades de alcohol a la semana.
b)	tomar heroína, LSD o anfetaminas, o bien obtener psicofármacos de manera ilegal al menos en tres ocasiones durante el último año.
c)	robar al menos en 10 ocasiones durante el último año.
d)	al menos una sobredosis durante el último año.
e)	autoprovocarse cortes o quemaduras de forma regular.

Lacey propone establecer una clara diferenciación entre aquellos sujetos que presentan un único trastorno monoimpulsivo (bulimia, abuso de alcohol, adicción a drogas, etc.) y los que presentan un “trastorno de personalidad multiimpulsiva”, en los que sería observable la coexistencia de varios de estos comportamientos y cuyo pronóstico sería peor (Vaz, 2001). En un intento por determinar si realmente existía una dimensión específica que se pudiera identificar como “multiimpulsividad” y si tal dimensión era suficiente para justificar la existencia de un grupo clínico específico (bulimia multiimpulsiva), el grupo de Vaz llevó a cabo un estudio con 70 pacientes con el diagnóstico de BN. En el mismo, los sujetos con manifestaciones multiimpulsivas tendían a presentar una personalidad caracterizada por la dureza y la baja sensibilidad, así como por el infantilismo, lo que se traduce en una dificultad para captar las señales sociales propias de las diferentes situaciones relacionales, con la consiguiente tendencia a actuar prescindiendo de las condiciones del entorno, y también en la despreocupación por los protocolos, la orientación de la conducta en función de las propias necesidades y la falta de consideración por las exigencias sociales; rasgos, que, por otra parte, son bastante frecuentes en los sujetos con manifestaciones límite de la personalidad. Esta

identidad aparece reforzada aún más cuando se obtienen los resultados de la regresión logística, en los que aparece significativamente asociada al grupo multiimpulsivo la existencia de rasgos límite de personalidad. La existencia, así de una entidad clínica específica de la bulimia multiimpulsiva queda en todo momento puesta en entredicho por la falta de un perfil clínico específico que la defina y por la aparición recurrente de las manifestaciones propias del trastorno límite la personalidad, o asociadas habitualmente a él (Vaz, 2001). Sin embargo, en lugar de intentar considerar a la bulimia multiimpulsiva como una entidad nosológica diferenciada, por las particularidades que presenta en relación a la impulsividad de los individuos, podría englobarse como un endofenotipo distinto a otras formas de BN, con la implicación pronóstica que supone. Así, precisar el rasgo de la personalidad impulsiva que confiere mayor riesgo para desarrollar fenotipos específicos es importante cuando se considera el contexto y la función del comportamiento impulsivo y si este va encaminado hacia algún fin, como puede ser, por ejemplo la evitación del afecto negativo (Racine, 2013).

En resumen, todavía queda un amplio campo por explorar dentro de los TCAs como para poder establecer la clasificación de los mismos en base a los endofenotipos. Lo que sí parece claro es que el sistema de clasificación basado en los síntomas (utilizado por el DSM-V y la CIE-10) no permite un enfoque adecuado del problema y presenta numerosas e importantes limitaciones en la clínica. Es por ello que la tendencia en los últimos años de investigación es la de reagrupar a los trastornos en dimensiones y espectros. Como hemos visto, los TCAs pueden dividirse teniendo en cuenta los factores de personalidad, tal y como ha quedado recogido en el capítulo previo, pero también pueden ser explorados según las características endofenotípicas más intrínsecas; a pesar de que todavía queda mucho trabajo por realizar. El abordaje del endofenotipo con un enfoque detallado sobre los subgrupos clínicos y sus características proporcionaría un abanico más amplio de oportunidades para el tratamiento de los TCAs.

1.4. MODELO NEUROBIOLÓGICO DEL ESTRÉS

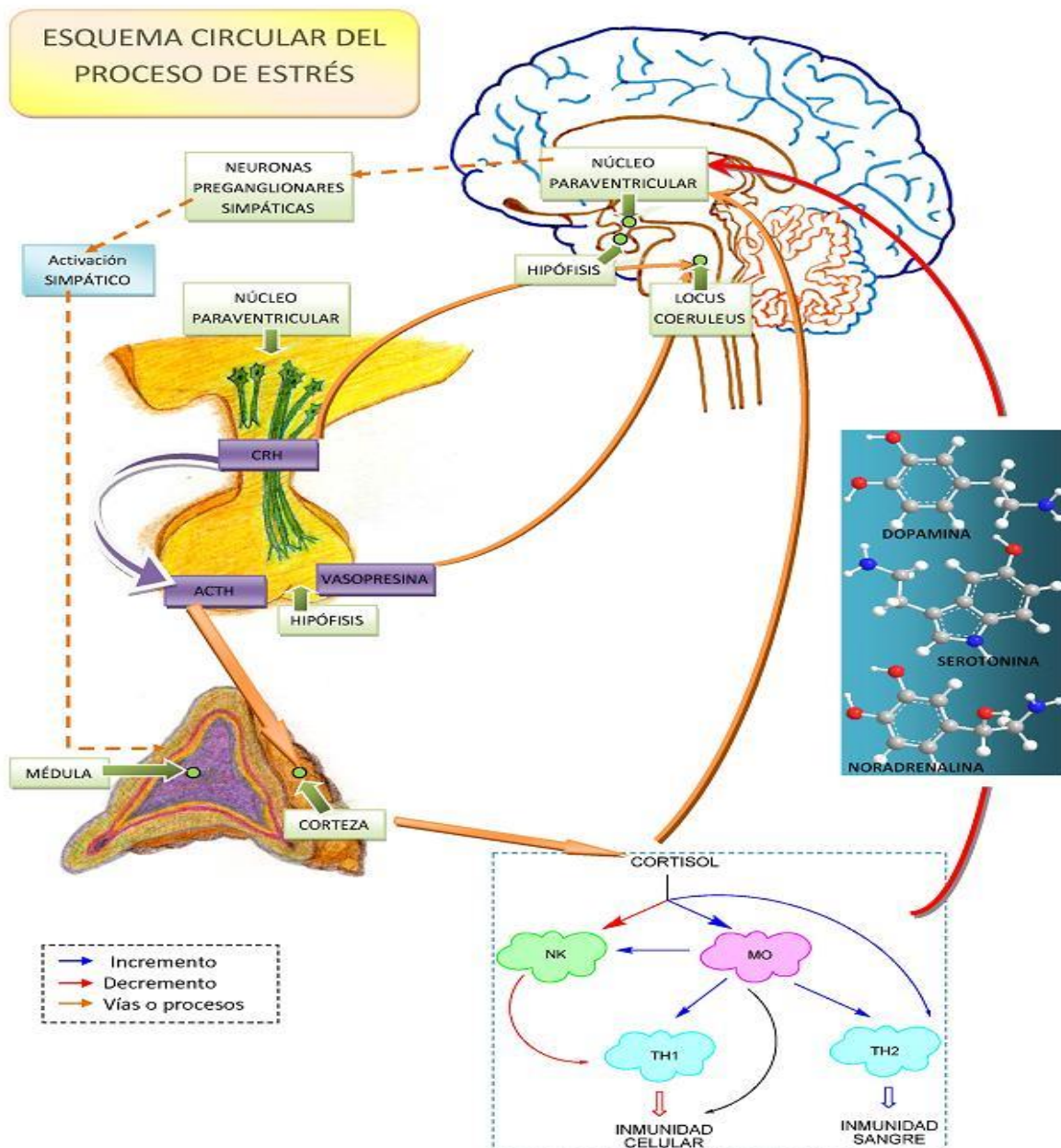
La inflamación es un proceso asociado con la adherencia e invasión de leucocitos en los tejidos lesionados o infectados, y estrechamente relacionado con la

activación del sistema inmune. Se trata de un conjunto complejo de mecanismos coordinados regidos por la interacción de múltiples mediadores específicos tales como citoquinas, prostaglandinas, quemoquinas, sustancia P etc., que generan respuestas fisiológicas no específicas y que incluyen fiebre, sensación de enfermedad y activación del eje HPA (Allan, 2003). Cuando se localiza, se puede considerar como un mecanismo de protección para mantener la infección o lesión. Sin embargo, cuando la inflamación es excesiva en intensidad y el tiempo de resolución ineficiente se convierte en perjudicial y puede ser la causa de numerosas enfermedades.

El estrés comienza con un estímulo de origen externo o interno al organismo que activa el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) y el sistema nervioso simpático (SNS). El hipotálamo integra la información procedente de las vías sensoriales y viscerales y activa dos rutas paralelas (Sirera, 2006). El eje del SNS se inicia cuando las neuronas preganglionares simpáticas de la medula espinal reciben la información procedente del hipotálamo y activan la rama simpática inhibiendo la rama parasimpática. Esto genera cambios dirigidos a preparar al cuerpo para el esfuerzo físico sostenido y la toma de decisiones. La activación de las neuronas postganglionares simpáticas produce la liberación de Noradrenalina (NA) que es segregada a nivel de la médula suprarrenal y en estructuras cerebrales: hipotálamo, sistema límbico, hipocampo y córtex cerebral. Por otra parte las neuronas preganglionares simpáticas activan la médula de las glándulas adrenales liberando a la circulación adrenalina (A) y en menor medida NA, generando un incremento de los niveles plasmáticos de glucosa y de ácidos grasos. También se incrementa la producción de tiroxina, mientras que se produce una disminución de los niveles de insulina, estrógenos y testosterona, e inhibición de la secreción de prolactina. Paralelamente el eje HPA se inicia a partir de la activación del Núcleo Paraventricular del Hipotálamo (NPVH) y tiene como objetivo mantener los parámetros de esfuerzo y atención. Las neuronas del NPVH segregan a través de los vasos portales a la adenohipófisis la Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH). La CRH y otras hormonas relacionadas entran en el sistema circulatorio que une el hipotálamo con la pituitaria anterior, y activando la pituitaria, se libera corticotropina (ACTH) y en menor medida β -endorfina (Sánchez, 2008).

Esta activación resulta en un cambio compensatorio fisiológico o adaptación para que el organismo pueda hacer frente a la amenaza (Maier, 1998). La respuesta al estrés comienza con la generación de actividad cerebral cortical neuronal en respuesta a ciertos estímulos ambientales a través de los sistemas sensoriales o debido a la recuperación a través de la memoria de una experiencia o un acontecimiento estresante. Estos estímulos se transfieren al sistema límbico, donde se produce la liberación de neurotransmisores tales como la noradrenalina (NA), serotonina (5-HT) y la acetilcolina

Figura 5. Modelo neurobiológico del proceso de estrés (Tomado de Sánchez, 2008)

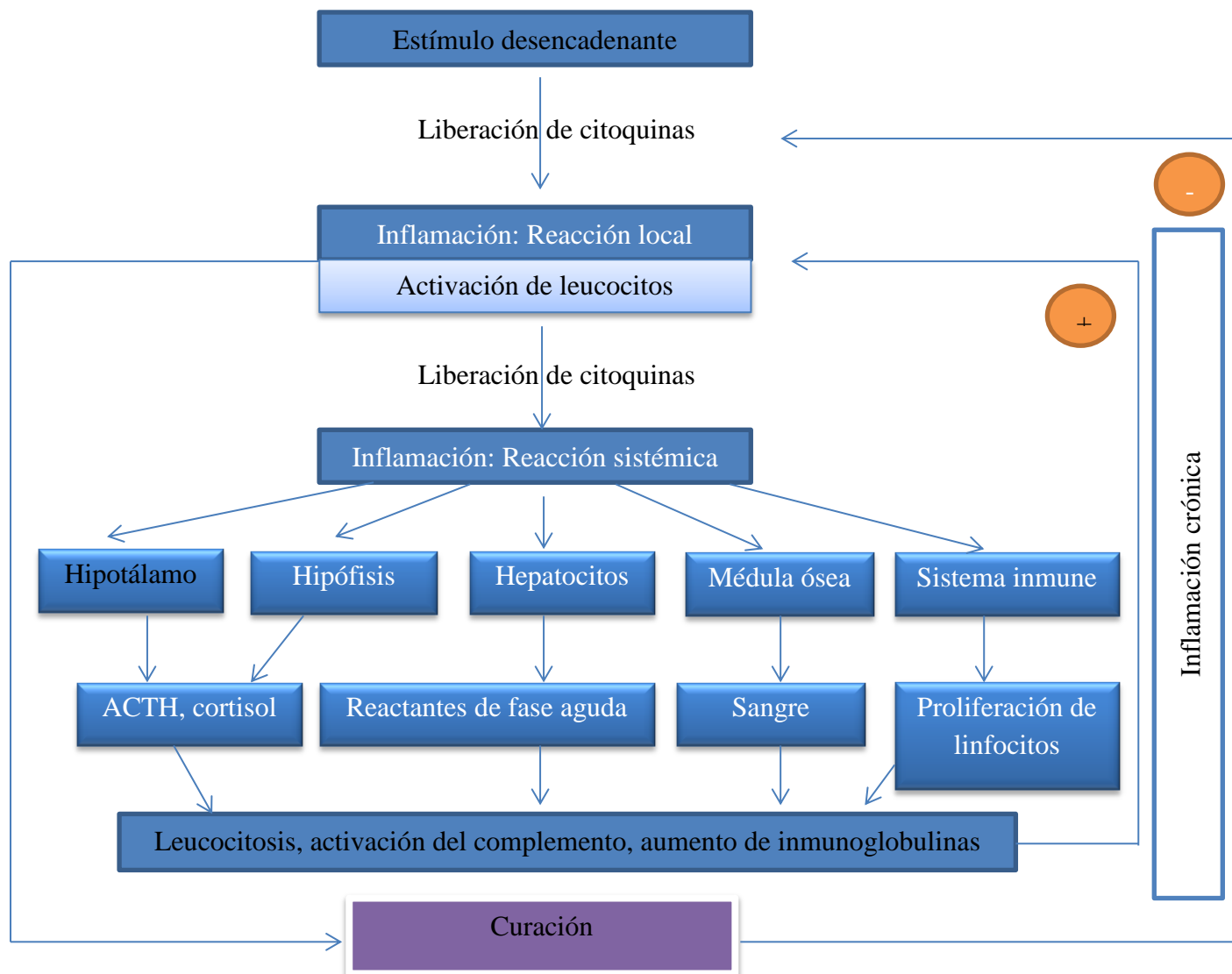


(ACh). La ACh activa las células de la zona dorsal parvocelular medial del núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo, para producir una liberación de factor de corticotropina (CRF), que es el coordinador principal de la respuesta al estrés. CRF se libera de la eminencia medial del hipotálamo en el sistema venoso; llegando a las células corticotropas de la glándula pituitaria anterior (Rock, 1984; Dunn y Berridge, 1990), que cuando se estimulan producen pro-opiomelanocortina (POMC), un precursor macropéptido que se convierte a hormona adrenocorticotrópica (ACTH), beta-endorfina y hormona estimuladora de melanocitos- α . (MSH- α). Las parvo neuronas también liberan arginina-vasopresina (AVP) (Whitnall, 1993), que ejerce un efecto sinérgico positivo con la liberación de ACTH al estimular la actividad de CRF, sin que ello afecte a su síntesis. El CRF también estimula neuronas NA del *locus coeruleus* en el tronco cerebral, lo que resulta en la liberación de NA en las terminales nerviosas distribuidas ampliamente en el SNC (Reul, 1998). El estrés también estimula el SNS; en particular las fibras que inervan las glándulas suprarrenales que causa la activación de células cromafines de la médula ACTH en las zonas fasciculada y reticular de la corteza adrenal para sintetizar y secretar los glucocorticoides (GC) (Axelrod y Reisine, 1984), que, junto con las catecolaminas liberadas por la estimulación del SNS, son las principales hormonas de estrés. Estos glucocorticoides inhiben la actividad del eje HPA mediante mecanismos de retroalimentación negativa mediante la unión a sus receptores en la glándula pituitaria, el hipotálamo y la corteza prefrontal medial (de Kloet, 1991; Whitnall, 1993) causando reducción en la secreción de CRF y por lo tanto, liberación de ACTH en la pituitaria. Un factor estresante por tanto, representa un reto homeostático que es reconocido por somático, visceral o sensorial. Al mismo tiempo, el factor de estrés conduce a la liberación de citoquinas o quimioquinas, factores de señalización de infección o inflamación (Bierhaus, 2003) e induce la migración pro-inflamatoria de los leucocitos mediante un mecanismo dependiente de glucocorticoides (Dhabhar y McEwen, 1997).

Las citoquinas son las proteínas responsables de la comunicación intercelular y modulación de la secreción de inmunoglobulinas. Su acción fundamental es la regulación del mecanismo de la inflamación. Según la célula que las produzca se denominan: linfocinas, monocinas o interleucinas. Hay citoquinas pro-inflamatorias (IL-1, TNF α y endotoxinas) y otras anti-inflamatorias (IL-2, IL-4). El estrés oxidativo es causado por un desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno y

la capacidad de un sistema biológico de reparar el daño resultante. El sistema inmunitario utiliza los efectos letales de los oxidantes e incluyen el superóxido (O_2^-), el óxido nítrico (NO), y, peroxinitrito ($OONO^-$) (Madrigal, 2002).

Figura 6. Respuestas localizadas y sistémicas inducidas por las citoquinas inflamatorias y sus reacciones (Tomado de García-Moll, 1999)



Los linfocitos Th1 median la respuesta celular inmune a través de la producción de citoquinas, interferón γ , $TNF\alpha$ e interleuquina 2, mientras que los linfocitos Th2 mejoran la respuesta inmune mediada por anticuerpos a través de la producción de interleuquinas (2, 5, 6, 10) (García-Bueno, 2008).

Las citoquinas circulantes endoteliales pueden transducir una señal a las neuronas a través sustancias tales como óxido nítrico o prostanoïdes, los cuales son sintetizados por isoformas inducibles de la óxido nítrico sintasa (NOS-2 o iNOS) y ciclooxigenasa (COX-2), cuya transcripción es inducida por la IL-entre otras citoquinas. Además, la interleucina-1 beta circulante (IL-1b) puede activar el endotelio para sintetizar IL1B adicional, dando lugar a una señal de amplificación, lo que perpetúa la respuesta inflamatoria al atraer a otros mediadores inflamatorios a la zona. Así, una señal mediada por IL-1 inflamatoria puede ser transmitida desde la corriente de la sangre a las neuronas, sin la necesidad de que la IL-1b atraviese la barrera hemato-encefálica (Licinio, 1997). Las neuronas, astrocitos, microglía y oligodendrocitos pueden producir además mediadores inflamatorios. Las características principales de los sistemas inflamatorios neurales incluyen: activación glial, edema, la expresión de MHC, síntesis de proteínas de respuesta de fase aguda, activación del complemento, acumulación de citoquinas pro-inflamatorias, expresión de NOS-2 y COX-2, expresión de moléculas de adhesión y acumulación de radicales libres y prostaglandinas (Floyd, 1999; González-Scarano, 1999, Allan, 2003; Lucas, 2006). La activación de la microglía del cerebro y la liberación de mediadores inflamatorios son rápidas, puesto que se producen en cuestión de minutos u horas. Más importante aún, hay amplia evidencia de que la inflamación dentro del SNC contribuye a muchos trastornos degenerativos agudos y crónicos y a algunas enfermedades psiquiátricas (depresión, trastorno de estrés postraumático y la esquizofrenia) (McLeod, 2001; Lucas, 2006). En este contexto, el principal interés en la neuroinflamación ha llegado de su papel potencial en la enfermedad.

Existen diversos factores que pueden modular la expresión de las citoquinas en el SNC, con una importante repercusión sobre la neurodegeneración. Entre los estímulos que pueden desencadenar esta expresión se encuentran el estrés (tanto físico como fisiológico), la infección o la inflamación (Lucas, 2006). Las citoquinas proinflamatorias desempeñan un papel fundamental en la inflamación del SNC a través de la inducción de quemoquinas y de moléculas de adhesión, el reclutamiento de células inmunes hacia el parénquima y la activación de las mismas y de las células gliales. Así, las situaciones que se asocian con cambios significativos en el nivel de estrés, tal como el estrés agudo o crónico, el ejercicio físico intenso o el cese del estrés, pueden potenciar o suprimir la progresión de la actividad autoinmune (Elenkov, 1999).

Grupos principales de citocinas (Tomado de García-Moll, 1999)	
Nombre del grupo	Principales componentes
Interleucinas	IL-1 a 18
Interferones	IFN-a, b, g
Factores de necrosis tumoral	TNF-a, b
Quimiocinas	Linfotactina, MCP-1, IL8, RANTES, proteína inflamatoria macrofágica 1a
Factores estimulantes de la formación de colonias (FFC)	CSF para granulocitos, macrófagos
Factores de crecimiento (FC)	Fibroblástico, derivado de plaquetas, epidérmico, similar a la insulina, eritropoyetina

El estrés psicológico en animales de experimentación produce (Madrigal, 2002):

- Activación de citoquinas proinflamatorias y sus vías en SNC y a nivel periférico
- Incremento de citoquinas en zonas cerebrales asociadas a regulación emocional
- IL-1 β , TNF- α
- Cambios bioquímicos cerebrales: producción de óxido nítrico.

En seres humanos, el estrés psicológico agudo y crónico produce (Dobbin, 1991; Song, 1999; Steptoe, 2001; Altemus, 2001; Deinzer, 2004):

- Activación de citoquinas proinflamatorias y sus vías en SNC y a nivel periférico.
- Cambios inmuno-inflamatorios en relación a respuestas regulatorias complejas en la señalización de IL-6 e interacción con la activación de los linfocitos T y los monocitos.
- IL-10, NF- $\kappa\beta$, TNF α .
- Cambios bioquímicos cerebrales: producción de óxido nítrico.

Células productoras y principales funciones biológicas de las citocinas inflamatorias (Tomado de García-Moll, 1999).

Citocinas	Células productoras	Principales funciones biológicas
IL-1	Monocitos y macrófagos Neutrófilos Linfocitos T y B Fibroblastos Células musculares lisas Células endoteliales	Estimula la proliferación de linfocitos T y B Aumenta la expresión del receptor IL-2 Activa células NK Activa células endoteliales Induce respuestas de fase aguda Actúa como pirógeno endógeno Tiene una gran variedad de efectos sobre el sistema nervioso central y el sistema endocrino
IL-4	Linfocitos T (Th2) Eosinófilos Basófilos	Modulación de las funciones de los macrófagos Diferenciación de las células T Inducción de la producción de IgE Regulación de la adhesión endotelial Inhibición de la producción de TNF-g, IL-1b, IL-6, ICAM-1 y NO
IL-6	Monocitos Neutrófilos Eosinófilos Linfocitos T y B Fibroblastos Hepatocitos Células endoteliales	Induce el ciclo de células progenitoras primitivas hematopoyéticas Estimula la maduración de megacariocitos y la producción de plaquetas Estimula el crecimiento y maduración de linfocitos Estimula la producción hepática de proteínas de fase aguda Actúa como pirógeno endógeno
TNF α	Macrófagos y monocitos Linfocitos T y B Neutrófilos Células endoteliales	Modula la expresión génica de varios factores de crecimiento, citocinas, factores de transcripción, receptores de superficie celular

		<p>Modula las defensas del huésped</p> <p>Modula el crecimiento tumoral</p> <p>Estimula la producción hepática de proteínas de fase aguda</p> <p>Pirógeno endógeno</p>
IFN- γ	<p>Células T-CD8+ y CD4+ (subgrupos TH1 y TH0)</p> <p>Células NK</p>	<p>IFN-g, como IFN-a y IFN-b, tiene propiedades antivirales</p> <p>Tiene propiedades antiproliferativas en muchas líneas celulares transformadas y neoplasias</p> <p>Estimulador potente de las células T NK y citotóxicas</p> <p>Activa y regula la actividad funcional de monocitos y macrófagos</p> <p>Regulación de la inmunidad humoral a través de las células CD4+T, influyendo en la producción de inmunoglobulinas por las células B</p> <p>Regulación de la producción de varios componentes del complemento y de algunas proteínas de fase aguda, directa o indirectamente</p> <p>Regulación de la síntesis y actividad de otras citocinas, sobre todo IL1, IL2 y TNF</p> <p>Permite que el endotelio pueda presentar antígenos</p>
IL-10	<p>Macrófagos</p> <p>Linfocitos T y B</p>	<p>Suprime la actividad funcional de los macrófagos</p> <p>Inhibe la producción de citocinas proinflamatorias por parte de monocitos y macrófagos</p> <p>Aumenta la proliferación de linfocitos B y la secreción de inmunoglobulinas</p>

Las alteraciones analíticas típicas que, aunque no exclusivamente, se ven en la anorexia nerviosa, incluyen hiponatremia, hipopotasemia, hipocloremia, elevación de enzimas hepáticas y recuento bajo de glóbulos rojos y glóbulos blancos. Las hormonas leptina, neuropéptido triyodotironina Y (NPY), (T3), hormona estimulante del folículo (FSH), hormona luteinizante (LH) y de estrógeno generalmente están por debajo del rango normal, mientras que la grelina, el polipéptido pancreático (PP), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y los niveles de cortisol se encuentran típicamente elevados (Baumann, 2010). Además, existe una respuesta compleja que implica la acción periférica y central de citoquinas pro-inflamatorias y otros factores inmunes, como los prostanoïdes y neurotransmisores, como la serotonina (Asarian, 2005).

1.4.1. ESTRÉS OXIDATIVO

El estrés oxidativo se produce como resultado de un balance negativo entre los mecanismos de defensa antioxidantes y el metabolismo oxidativo normal o las exposiciones ambientales a sustancias pro-oxidantes (Kohen, 2002; Berg, 2004). La relación entre el estrés oxidativo y la fisiopatología de la enfermedad puede ser explicada por el fenómeno fisiológico comúnmente conocida como la "paradoja de oxígeno" (Davies, 1995). Este concepto establece que el oxígeno desempeña papeles contradictorios, uno esencial para la vida y el otro como una sustancia tóxica. No pueden existir organismos aeróbicos eucariotas superiores sin oxígeno, sin embargo, el oxígeno es inherentemente peligroso para su existencia (Davies, 1995). El efecto nocivo del oxígeno como radical libre radica en su propia estructura molecular. La formación de radicales libres de oxígeno modula el proceso inflamatorio, pero su producción en exceso puede, sin embargo, tener efectos perjudiciales: modificación de macromoléculas tales como ácidos nucleicos, proteínas y lípidos (Kohen, 2002), contribución a la mutagénesis del ADN por la inducción de roturas de la cadena, la oxidación de las purinas otras alteraciones en la estructura de la cromatina que pueden afectar significativamente la expresión del gen (es decir, cambios epigenéticos) (Konat, 2003) e incluso la inactivación de enzimas críticas e inducción de la muerte celular mediante la activación de quinasas y cascadas de caspasas (Cai, 1998; Evans, 2004).

El cerebro es un órgano particularmente vulnerable al daño oxidativo (Rougemont, 2002; McQuillen, 2004), dado su contenido relativamente bajo de las

defensas anti-oxidantes, además de su alto contenido en metal (por ejemplo, hierro, zinc, cobre y manganeso), que puede catalizar la formación de radicales libres de oxígeno y radicales libres de nitrógeno. La alta demanda de energía del metabolismo oxidativo de la glucosa, además de una alta concentración de ácidos grasos poliinsaturados y niveles relativamente bajos de antioxidantes se propusieron como factores que hacían al cerebro más vulnerable al desbalance oxidativo que la mayoría de órganos (Dringen, 2000).

Existen varios mecanismos en el cerebro encaminados a contrarrestar la acción de los radicales libres, como son:

- Eliminación.
- Inhibición en su síntesis.
- Inhibición de la unión de los iones metálicos necesarios para la formación de los mismos.

Algunas de las enzimas antioxidantes son: Glutación peroxidasa, glutación reductasa (Dringen, 2005), tioredoxina y tioredoxina reductasa (Bitanirwe, 2011), α -tocoferol (vitamina E), bilirrubina, albúmina, ácido úrico, niacina, carotenoides o flavonoides (Nordberg, 2001). Otro antioxidante clave dentro de los sistemas biológicos es el óxido nítrico (NO). El óxido nítrico es una importante molécula mensajera involucrada en muchos procesos fisiológicos y patológicos en el cuerpo de los mamíferos, tanto beneficiosos como perjudiciales (Mustafa, 2009; Shahani, 2011). Al ser un radical, el NO libre tiene propiedades pro-y antioxidantes. El NO puede tanto estimular la oxidación de los lípidos y mediar las reacciones protectoras oxidantes en las membranas (Radi, 1991). Sin embargo, si no se controla, puede reaccionar con radicales superóxidos para formar peroxinitrito, altamente tóxico.

1.4.2. MARCADORES INFLAMATORIOS Y ENFERMEDAD MENTAL

El cerebro tiene varias características distintivas, lo que hace que su respuesta a diversos insultos inflamatorios difiera de la que sufren otros órganos. Esto ha dado lugar al concepto del cerebro como un “órgano inmuneprivilegiado” (Allan, 2003). Los confines del cráneo limitan el edema (aunque esto puede dar lugar a intracraneal presión y un volumen ventricular reducido), mientras que el uniones estrechas del sistema

vascular cerebral (la barrera hematoencefálica) limitan la entrada de moléculas grandes, así como de células circulantes (Petty, 2002).

Inicialmente se creía que las citoquinas no podían entrar fácilmente en el sistema nervioso central (SNC) para influir sobre sus lugares de destino. Sin embargo, trabajos recientes han demostrado varias vías por las que las citoquinas periféricas o bien pueden cruzar directamente la barrera hematoencefálica (BHE) o bien indirectamente enviar señales al cerebro a través de otras sustancias (Licinio, 1997), lo que hace que pueda integrar y regular muchos aspectos de la respuesta de fase aguda y exhibir muchas respuestas inflamatorias locales que parecen contribuir tanto a la enfermedad aguda como crónica del SNC (Allan, 2003).

Hay tres rutas conocidas por las que las citoquinas periféricas pueden ejercer sus efectos sobre el cerebro:

a. Los tejidos periféricos, que están inervados por el sistema nervioso periférico y autonómico, pueden enviar señales directas al cerebro a través de los nervios periféricos.

b. El sistema vascular del cerebro puede transmitir señales a través de mensajeros secundarios, tales como el óxido nítrico (NO) o los prostanoideos, producidos en respuesta a las citoquinas.

c. Las citoquinas pueden actuar directamente a nivel del parénquima cerebral después de cruzar la BHE o después de entrar en las áreas del cerebro que carecen de BHE.

Una pregunta clave es si los mecanismos inflamatorios comunes pueden ser identificados para diversos trastornos del sistema nervioso central, y por lo tanto, ser potencialmente dirigidos. Secundario a esto se genera la siguiente pregunta: si un mecanismo común de la inflamación contribuye a diversas formas de enfermedad en el SNC, ¿cómo se explica la etiología enormemente variada, la presentación y el curso temporal de las enfermedades del mismo? Las diversas presentaciones de las enfermedades del SNC, tanto somáticas como psíquicas, podrían explicarse sobre la base de la región del cerebro afectada principalmente, la gravedad y la duración de la lesión primaria (sean extrínsecos o intrínsecos) y de otros factores de confusión. Sin embargo, estas explicaciones putativas están aún por probar y el enfoque más pragmático todavía se basa en el diagnóstico clínico. El reto científico consiste en

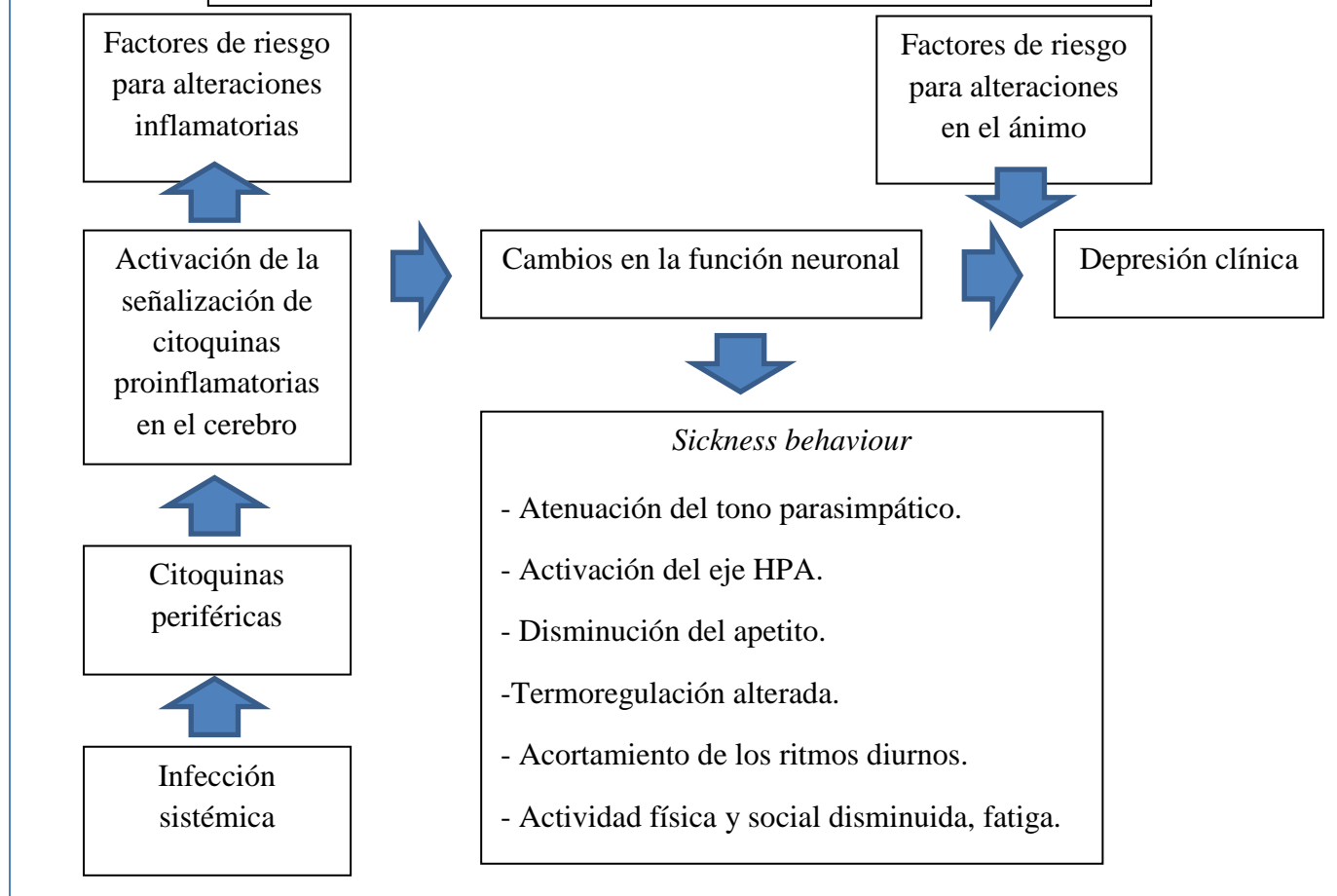
dilucidar los mecanismos subyacentes comunes y distintos, como manera de identificar dianas terapéuticas generales y específicas de cada enfermedad (Allan, 2003).

Los estudios sobre pacientes tratados con interferón-alfa (INF- α) revelan al menos dos síndromes distintos (Capuron, 2004):

- 1) Un síndrome cognitivo/afectivo que aparece tardíamente durante la terapia con INF- α , responde al tratamiento con antidepresivos y se asocia con la activación de vías neuroendocrinas y con la alteración del metabolismo de la serotonina (5HT).
- 2) Un síndrome neurovegetativo caracterizado por enlentecimiento psicomotor y fatiga que aparece al principio del tratamiento con INF- α , no responde al tratamiento antidepresivo y puede estar mediada por alteraciones en el metabolismo de la dopamina en los ganglios basales.

Existe un reciente auge en diversas teorías que proponen que los mediadores de la inflamación, y en particular, las citoquinas, están implicadas en la etiología de los cambios de comportamiento que se producen en las personas con enfermedades somáticas (Dantzer, 1999a; Evans, 1999; Yirmiya, 2000). Así, las citoquinas proinflamatorias, incluyendo el factor α de necrosis tumoral (TNF- α) y las interleucinas (IL-1, IL-6), tendrían la capacidad para inducir síntomas conductuales en lo que algunos autores han denominado *sickness behaviour* (“comportamiento ante la enfermedad”) (Kent, 1992; Dantzer, 1999a; Yirmiya, 2000; Dantzer, 2008). Estese asocia típicamente con los cambios de comportamiento observados en los seres humanos y en los animales de experimentación que sufren de infecciones microbianas e incluye síntomas de disfunción cognitiva, fatiga, enlentecimiento psicomotor, anorexia, anhedonia, alteraciones del sueño y aumento de la sensibilidad al dolor (Kent, 1992). También se ha demostrado que las citoquinas pueden alterar el metabolismo de las monoaminas (incluyendo la serotonina, norepinefrina y dopamina), las cuales se cree que desempeñan un papel en la psicopatología (Dunn, 1999).

Figura 7. La depresión como consecuencia de la descompensación de los mecanismos que regulan la enfermedad (Tomado de Dantzer, 2008)



El “comportamiento ante la enfermedad” en respuesta a un episodio infeccioso es normalmente reversible debido a la capacidad que tiene el sistema inmune para eliminar los agentes patógenos infecciosos y para recuperar los mecanismos que se oponen a la producción y la acción de las citoquinas pro-inflamatorias, tanto en la periferia como en el cerebro. La evidencia clínica muestra que la depresión puede desarrollarse sobre un fondo de enfermedad con la que comparte muchos de los componentes neurovegetativos y psicológicos. La descompensación de los mecanismos que regulan el “comportamiento ante la enfermedad” puede ocurrir en pacientes vulnerables cuya respuesta inflamatoria es más intensa porque se desplaza el equilibrio entre mediadores pro y anti-inflamatorios hacia la inflamación (por ejemplo, sobreproducción de factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), producción insuficiente de la interleucina IL-10 y la resistencia de glucocorticoides). También puede ocurrir en pacientes cuya sensibilidad cerebral para eventos inmunes es más alta debido a una

alteración en el metabolismo de los neurotransmisores, por ejemplo, un funcionamiento serotoninérgico menos eficiente (Dantzer, 2008).

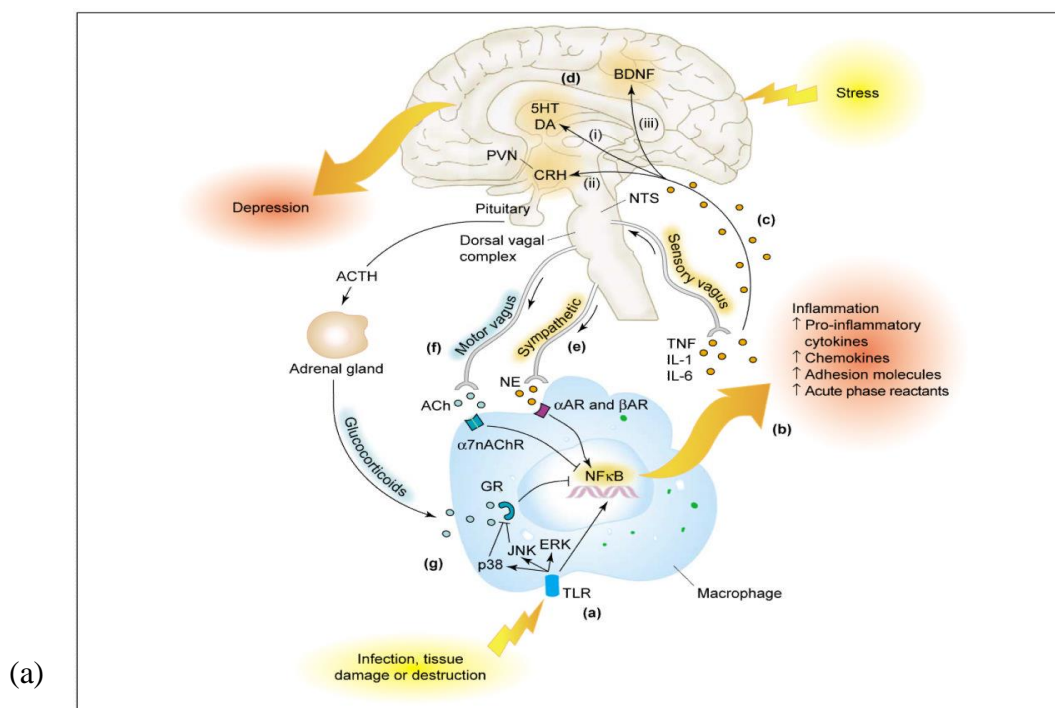
En general, la inflamación periférica, cuando es apropiadamente activada y desactivada, juega un papel beneficioso para la respuesta defensiva del huésped en la lucha contra patógenos invasores, aislando y la eliminando las células dañadas y promoviendo la reparación y la recuperación. En el sistema nervioso central (SNC), las respuestas inflamatorias limitadas (en gravedad y duración) también pueden tener un beneficio. Es difícil evaluar este beneficio en términos evolutivos, ya que la mayoría de los trastornos neurodegenerativos ocurren mucho tiempo después de la edad reproductiva y es poco probable que la lesión del SNC hubiera podido ser sostenible, por lo que algunos autores sostienen que tales condiciones son características de la “vida moderna”. Es posible que el proceso inflamatorio del que se beneficia la enfermedad periférica esté también presente en el cerebro, pero tiene acciones perjudiciales, particularmente en la fase aguda de la enfermedad (Allan, 2003) y sea el equilibrio quien determine el resultado final (Nguyen, 2002).

Por otra parte, también se ha encontrado que los pacientes diagnosticados de depresión mayor y que no presentan enfermedades médicas concomitantes, muestran una activación de las vías inflamatorias, tal como se manifiesta por un aumento de citoquinas proinflamatorias, un aumento de proteínas de fase aguda y un aumento de la expresión de quimiocinas y de las moléculas de adhesión (Maes, 1990; Maes, 1995; Maes, 1997; Lanquillon. 2000; Danner, 2003; Bouhuys, 2004; Schlatter, 2004; Ford, 2004; Alesci, 2005; Sperner-Unterweger, 2005; Thomas, 2005; Dantzer, 2008; Miller, 2009; Frodl, 2012; Zeugmann, 2012). Los estudios experimentales y clínicos han indicado que las citoquinas secretadas en exceso por el estrés pueden ser una de las razones para la depresión (Dantzer, 1999b; Meyers, 1999). Otros estudios han tratado de relacionar la actividad de las citoquinas con la aparición del estado de ánimo depresivo (Kronfol, 2000; Capuron, 2004). Aunque la mayoría de estudios han comparado los marcadores inflamatorios en pacientes con depresión frente a los sujetos no deprimidos, varios han reportado correlaciones positivas entre las concentraciones plasmáticas de diversos mediadores de la inflamación y de la gravedad de los síntomas depresivos (Alesci, 2005; Thomas, 2005). La asociación entre la depresión y la inflamación es evidente durante toda la vida adulta y es evidente incluso en el contexto de los síntomas

depresivos leves que no reúnen todos los criterios para la depresión mayor (Suárez, 2004).

Aunque varios estudios apoyan la idea de que los procesos inflamatorios contribuyen a la patogénesis de la depresión mayor, otros estudios no han logrado encontrar una asociación entre ambas (Haack, 1999; Steptoe, 2003) y, en algunos casos, las asociaciones se han atenuado u obviado cuando posibles factores moderadores o de mediación (por ejemplo, el índice de masa corporal, el sexo o la personalidad) se incluyeron en los análisis estadísticos (Danner, 2003; Ford, 2004; Bouhuys, 2004). Estas inconsistencias sugieren que la inflamación podría contribuir a algunos, pero no a todos los casos de depresión (Raison, 2006).

Figura 8. Interacción estrés inmunológico y depresión. (Tomado de Raison, 2006)



La activación del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B) a través de receptores Toll-like (TLR) conduce a una respuesta inflamatoria que incluye (b) la liberación de las citocinas proinflamatorias TNF- α , IL-1 e IL-6. (c) Estas citoquinas acceden al cerebro a través de regiones permeables de la barrera hemato-encefálica (BHE), moléculas de transporte y fibras nerviosas aferentes, que transmiten información a través del núcleo del tracto solitario (NTS). (d) Una vez en el cerebro, las señales de las citoquinas participan en vías

(indicado en naranja) involucradas en el desarrollo de la depresión, incluyendo: (i) la alteración del metabolismo de los neurotransmisores relevantes como la serotonina (5HT) y la dopamina (DA), (ii) la activación de hormona liberadora de corticotropina (CRH) en el núcleo paraventricular (PVN) y la producción posterior y / o liberación de corticotrofina (ACTH) y glucocorticoides (cortisol) y (iii) la interrupción de la plasticidad sináptica a través de alteraciones en los factores de crecimiento relevantes [por ejemplo, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)] (e) La exposición a factores de estrés ambiental promueve la activación de la señalización inflamatoria (NF- κ B) mediante un mayor flujo de salida de respuestas proinflamatorias del sistema nervioso simpático [liberación de norepinefrina (NE), que se une a adrenoreceptores]. (f) Los factores de estrés también inducen la retirada de la inhibición del motor vagal [liberación de acetilcolina (ACh), que se une a la subunidad $\alpha 7$ del receptor de acetilcolina nicotínico ($\alpha 7$ nAChR)]. (g) La activación de las vías activadas por proteína quinasa, incluyendo p38 y *Jun aminoterminal quinasa* (JNK), inhiben la función de los receptores de glucocorticoides (GR).

Varios estudios en humanos sugieren que las terapias inmuno-dirigidas pueden tener un beneficio clínico. Por ejemplo, el ácido acetilsalicílico (que bloquea la ciclooxigenasa-1 y 2 y, consecuentemente, la producción de prostaglandinas) combinado con fluoxetina produjo un aumento en las tasas de remisión en un estudio en pacientes con depresión que no habían respondido previamente a la fluoxetina (Mendlewicz, 2006). Del mismo modo, pacientes deprimidos que recibieron tratamiento con el inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (celecoxib), en combinación con reboxetina mostró mayor mejoría sintomática frente a los pacientes asignados al azar a la reboxetina más placebo (Muller, 2006). Estos datos son consistentes con los hallazgos de que los ratones *knock-out* (KO) para el receptor de TNF- α presentan un fenotipo antidepresivo (Simmen, 2006).

Hay un interés creciente en el papel fisiopatológico del estado oxidativo en los trastornos mentales graves, como por ejemplo, el de la dimensión de la esquizofrenia (van Os, 2010). Se ha descrito una alteración en el sistema de defensa antioxidante en pacientes diagnosticados de esquizofrenia y en sus hermanos (Fendri, 2006; Ben Othmen, 2008; Bitanhirwe, 2011; Wang, 2009; Yao, 2011; Anderson, 2013). El glutatión constituye el principal captador de radicales libres en el cerebro. Un estudio encontró que los pacientes con psicosis tenían un glutatión en sangre periférica

significativamente menor que los controles. Esta diferencia se mantuvo significativa después de controlar por edad, sexo, consumo de tabaco, y la dosis de antipsicótico. Solamente el grupo de pacientes con esquizofrenia explicaba, por sí solo, la diferencia en los niveles de glutatión (Fraguas, 2012). El mismo grupo encontró que el sistema de defensa antioxidante se encontraba disminuida en población de niños y adolescentes con un primer episodio psicótico de inicio temprano (Micó, 2011).

Tanto el estrés agudo como el mantenido se asocian con alteraciones en la alimentación y el metabolismo. Los efectos anorexígenos de la IL-1 fueron estudiados en un modelo de experimentación animal como la rata por el grupo de Hellerstein, encontrando que este efecto aparecía mediado por las prostaglandinas (Hellerstein, 1989). Se ha sabido que la interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) y la proteína C-reactiva desencadenan el catabolismo de las estructuras proteicas, lo que da como resultado un balance negativo de nitrógeno que induce la desnutrición y disminución del apetito (Panichi, 2000).

El consumo restringido e insuficiente de alimentos provoca en el organismo una falta de nutrientes vitales que incluyen vitaminas y minerales (ácido ascórbico, retinol, α -tocoferol, selenio, zinc, etc.). La alteración del equilibrio entre oxidantes y antioxidantes genera un estrés oxidativo que ha sido descrito en la anorexia nerviosa y en la obesidad (Agnello, 2012; Faienza, 2012). La alteración de la conducta alimentaria tiene graves consecuencias sobre el metabolismo celular que afecta al metabolismo energético, la termogénesis o la secreción hormonal. Los factores nutritivos también pueden influir en la expresión génica (Slachtová, 2013). Por ejemplo, un modelo animal de anorexia muestra una alteración en la fosforilación oxidativa con regulación a la baja del ensamblaje del factor I del complemento *Ndufa1* (Lindfors, 2011). Otro de los genes que responde de manera muy significativa al estrés metabólico es el hemo oxigenasa 1 (HO1) (Abraham, 2008). HO1 es una enzima crucial cuya expresión parece fuertemente regulada en respuesta a los estímulos de estrés. El polimorfismo en el gen que codifica dicha enzima ha demostrado un aumento significativo en la percepción de estrés en los sujetos con el alelo "no protector", lo que contribuiría al desarrollo del TCA (Slachtová, 2013).

Los mecanismos fisiológicos que vinculan los factores de estrés psicológico al funcionamiento inmune son complejos, con la intervención e influencia de diversas vías. De manera resumida, en respuesta a un factor estresante traumático, los sistemas

de estrés biológico (incluyendo al sistema nervioso simpático y parasimpático, las catecolaminas, el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, y los componentes del sistema inmune) ayudan a promover respuestas fisiológicas y conductuales de adaptación a la exposición del estresor (Gill, 2011; Baker, 2012). La exposición grave, repetida y prolongada a factores de estrés traumáticos, sin embargo, puede conducir a la disregulación crónica de estos sistemas biológicos básicos. En los últimos años, la inflamación sistémica crónica se está postulando como un mecanismo subyacente a la sintomatología psiquiátrica, así como con un mayor riesgo de padecer numerosos problemas de salud física (The Emerging Risk Factors Collaboration, 2010; Kaptoge, 2014).

1.5. TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA, TRAUMA Y ESTRÉS

1.5.1. El trauma como marcador de riesgo para la enfermedad mental

Pierre Janet definió el trauma psíquico de la siguiente manera:

Es el resultado de la exposición a un acontecimiento estresante inevitable que sobrepasa los mecanismos de afrontamiento de la persona. Cuando las personas se sienten demasiado sobrepasadas por sus emociones, los recuerdos no pueden transformarse en experiencias narrativas neutras. El terror se convierte en una fobia al recuerdo que impide la integración (síntesis) del acontecimiento traumático y fragmenta los recuerdos traumáticos apartándolos de la consciencia ordinaria, dejándolos organizados en percepciones visuales, preocupaciones somáticas y reacciones conductuales (Janet, 1919).

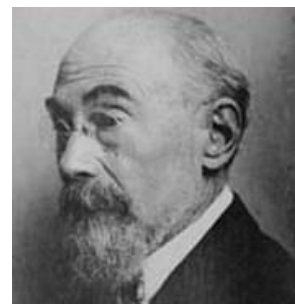


Ilustración 0-15:
Pierre Janet. (1859
– 1947)

El trauma psíquico es la experiencia con rasgos distintivos internos y externos que causa una perturbación en el equilibrio psíquico de la psique, que el individuo es incapaz de contener e integrar, y para la que no encuentra una respuesta organizada (Anastasopoulos, 1999).

Los efectos de un estrés temprano a largo plazo sobre el sistema inmune fueron estudiados en primer lugar en monos separados de su madre, los cuales tenían menor respuesta de proliferación a los mitógenos de los linfocitos B y T (Laudenslager, 1985).

Cualquier forma de maltrato en la infancia, ya sea mediante abuso físico o sexual, por omisión o por negligencia, constituye un importante problema de salud pública y tiene un profundo impacto en el individuo, lo que aumenta el riesgo de problemas psiquiátricos en la adolescencia y la edad adulta (Gilbert, 2009). Las personas que sufren maltrato infantil, están en mayor riesgo de sufrir una variedad de problemas conductuales, sociales y de salud durante toda su vida (Cicchetti, y Carlson, 1989). Por ejemplo, las consecuencias físicas de la violencia de género son más graves para las mujeres que para los varones (Molidor, 1998). Con respecto a la salud mental, las mujeres jóvenes tienden a verse más gravemente afectadas, o afectadas en más dominios que los hombres jóvenes (Romito, 2007). Una asociación fuerte se ha encontrado entre la violencia de género y la salud mental de las adolescentes mujeres, quienes sufren el doble de síntomas de pánico, problemas alimentarios, depresión e ideación suicida (Romito, 2013). Se ha visto que los adultos que han sufrido maltrato en la infancia muestran una reducción del volumen de la sustancia gris en la corteza prefrontal, el córtex cingulado anterior, el hipocampo y el cerebelo (Carrion, 2009; Hanson, 2010; De Brito, 2013; Kelly, 2013; Sheffield, 2013).

Las tasas de prevalencia de abuso sexual en la de población general abarcan un rango del 4,0% al 21,4% en los adultos y de 3,0% al 33,2% en niños (Cheasty, 1998; Molnar, 2001; Romans, 2001; Coker, 2002; Haavet, 2004; Dube, 2005; Chen, 2010). Esta estadística puede estar infraestimada, porque muchos casos se quedan sin denunciar (Priebe, 2008). La asociación entre abuso sexual y síntomas psiquiátricos ha sido estudiada en repetidas ocasiones. Las últimas revisiones sobre el tema han reportado una asociación entre el abuso sexual y la depresión, el trastorno de estrés postraumático, los trastornos de la conducta alimentaria, las alteraciones en el sueño y los intentos de suicidio (Mullen, 1988; Bifulco, 1991; Jumper, 1995; Cheasty, 1998; Brown, 1999; Paolucci, 2001; Smolak, 2002; Gilbert, 2009; Chen, 2010). Algunos estudios han establecido que el trauma asociado con el abuso sexual en la infancia está relacionado con variables tales como la gravedad del abuso, la cronicidad del mismo, que este haya sido reciente, la relación con el autor y el uso de la violencia o negligencia (Conte, 1987; Mullen, 1993; Trickett, 1994; Higgins, 1994; Collings, 1995), pero para

otros esta relación no se ha encontrado (Paolucci, 2001), lo cual podría explicar que la propia experiencia del abuso sexual sea un evento negativo significativo, que no discrimina entre los individuos, sino más bien afecta el desarrollo humano de una manera consistente. Lo que sí parece establecido mediante los diversos estudios, es que no existen diferencias en relación al género o el estado socioeconómico y posteriores síntomas mentales.

En los últimos años, las investigaciones se han centrado en la relación entre trauma psíquico y posterior desarrollo de psicosis en la adolescencia y en la edad adulta. Así, la prevalencia de historia personal de trauma en poblaciones de pacientes psicóticos, es alta; esto es entre el 28 y el 73% (Read, 2005; Morgan, 2007; Shevlin, 2007; Bendall, 2008; Bechdolf, 2010). A esto se añade que las personas con historia de trauma son más propensos a tener síntomas psicóticos atenuados (Berenbaum, 1999; Janssen, 2004; Gracie, 2007) y que el pronóstico de la psicosis es, generalmente, peor al comparar a los pacientes con aquellos que no han experimentado un evento traumático (Lysaker, 2001; Schenkel, 2005). Uno de los hallazgos más importantes en este campo fue establecer que la historia de trauma en forma de abuso sexual predecía la conversión a psicosis en sujetos de alto riesgo a padecer psicosis (Bechdolf, 2010) más que cualquier otra forma de abuso. Que el abuso sexual fuera un factor de riesgo más relacionado con la conversión a psicosis que otros tipos de trauma podría deberse a varias razones que Bechdolf y sus colaboradores tratan de explicar. Una posibilidad es que el abuso sexual sería una forma de abuso más repetida que otros tipos de trauma y por lo tanto más probable que condujera a una morbilidad psiquiátrica. También es posible que debido a la naturaleza del abuso sexual, los pacientes tengan características particulares, tales como la interrupción de los límites interpersonales o el abuso de confianza, que contribuyen y aumentan los mecanismos psicológicos que subyacen a los síntomas psicóticos. El abuso sexual en la infancia es el predictor más potente de los síntomas y trastornos psiquiátricos posteriores para algunos autores (Briere, 1997).

Existe una relación positiva entre las formas graves de abuso sexual y la depresión (Mullen, 1988; Bifulco 1991; Mullen, 1993; Cheasty, 1998). La gravedad del abuso aparece relacionado con el grado de afectación en la psicopatología en la edad adulta (Mullen, 1993). También se ha encontrado la relación entre la depresión y marcadores inflamatorios y los antecedentes de abuso físico y maltrato y mayor elevación de dichos marcadores. Sin embargo, una vez que el efecto de la historia de

maltrato se tenía en cuenta, la asociación entre la depresión y los marcadores de inflamación era atenuada y ya no fue significativa. Estos resultados sugieren que una historia de maltrato tiene un papel importante en la explicación de la concurrencia de la depresión y de la inflamación en la edad adulta. Una mejor información acerca de las experiencias de maltrato en la infancia podría ayudar a identificar a las personas deprimidas con los niveles de marcadores inflamatorios elevados (Danese, 2008).

Los acontecimientos negativos de la vida durante la niñez (por ejemplo, la violencia familiar) también se han relacionado con el desarrollo de obesidad en la edad adulta, una asociación que está parcialmente explicado por el uso indebido de los alimentos en respuesta al estrés (Greenfield, 2009).

Por último, una revisión sistemática reciente determinó que había una relación entre el maltrato en la infancia y un estado de inflamación crónica, fundamentalmente a expensas de la elevación de proteína C reactiva (Coelho, 2014).

En general, se podría concluir que las formas de victimización interpersonal son bastante comunes en las poblaciones de pacientes del ámbito de la Salud Mental y ello se asocia a una serie de resultados negativos. Esta relación es compleja, con una importante comorbilidad y con múltiples relaciones encontradas entre la victimización, las variables sociodemográficas y las variables de Salud Mental. Al final, a pesar de todo, la historia de victimización (especialmente el abuso sexual en la infancia) emerge como un predictor de disfunción tardía y de trastorno mental (Briere, 1997). Por lo tanto, la presencia de eventos traumáticos en el pasado es un factor de riesgo para la aparición en el futuro de síntomas mentales.

1.5.2. Trastornos de la conducta alimentaria y trauma

1.5.2.1. Modelos de enfermedad

Las personas con trastornos de la alimentación con frecuencia reportan un historial de abuso o negligencia en la infancia (Oppenheimer, 1985; Connors, 1993; Herzog, 1993; Welch, 1994; Wonderlich, 2001; Rayworth, 2004; Jacobi, 2004; Quas, 2005; Fosse, 2006; Groleau, 2012).

En 1977 se estableció, por primera vez, que la AN podía estar acompañada por un aumento en los niveles basales de cortisol (Boyar, 1977). En una muestra de 10

pacientes, encontraron las concentraciones medias de cortisol plasmático en 24 horas fueron casi el doble en las mujeres con anorexia nerviosa en comparación con controles sanos y que esto era debido a un aumento de la vida media y la disminución de la tasa de aclaramiento en lugar de un aumento de la tasa de producción de cortisol. Uno años después, se estableció la falta de supresión a dexametasona del cortisol y la reversibilidad de la hipercortisolemia con un modesto aumento de peso (Doerr, 1980), aunque estudios posteriores han identificado un subgrupo de pacientes con anorexia nerviosa en los cuales la hipercortisolemia persiste a pesar de la recuperación de peso (Gwirtsman, 1989; Schweitzer, 1990).

En la década de los ochenta se publicaron numerosos estudios que trataron de buscar una asociación entre los antecedentes traumáticos y el posterior desarrollo de trastornos de la conducta alimentaria. Dado que algunas características sintomatológicas de los TCAs y las personas que habían sido víctima de abuso sexual se sobreponían (baja autoestima, vergüenza y una actitud negativa hacia el cuerpo y la sexualidad), se consideró una posible unión etiológica (Oppenheimer, 1985).

Enfermedad inflamatoria como respuesta al estrés

La asociación entre la respuesta al estrés, los factores inflamatorios y la AN ha sido la hipótesis propuesta en varios estudios. La normalidad en la mayoría de los parámetros inmunológicos de los pacientes con AN de la muestra de uno de los estudios, en condiciones basales, después de un estímulo estresante y después de la manipulación farmacológica de los neurotransmisores sugiere que la interrelación bien conocida entre el sistema inmunológico, el neuroendocrino y las funciones del sistema nervioso central no se mantiene en la AN, donde el sistema inmune no responde de manera adecuada a los estímulos (Brambilla, 2001). Otro estudio demostró que los pacientes con restricción en la ingesta eran más sensibles al estrés (Silva, 2011). Como hemos visto, el estrés desencadena la producción de catecolaminas, que dan lugar a mediadores proinflamatorios como citoquinas o interleuquinas (Lucas, 2006). Han aparecido cambios estadísticamente significativos en los niveles de estos mediadores inflamatorios en estudios realizados en pacientes con TCA, fundamentalmente mediante la elevación en los niveles de $\text{TNF}\alpha$, IL-6 (Pomeroy, 1994; Brambilla, 1998; Nakai, 1999; Kahl, 2004; Ahrén-Moonga, 2011) y en los niveles de IL-1 β (Nova, 2002). Dando un paso más, algunos autores han propuesto una hipótesis basada en la actividad

alterada de las citoquinas en los TCAs. La medición de las citoquinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-6, TNFalfa), que se sabe que disminuyen la ingesta de alimentos, proporciona datos muy variables. En la mayoría de los estudios longitudinales donde se han mostrado las alteraciones en los niveles de las citoquinas proinflamatorias en la anorexia o la bulimia nervosa, se observó un retorno a los valores normales después de la re-nutrición. Sin embargo estos resultados no excluyen la posibilidad de que las citoquinas proinflamatorias podrían encontrarse en exceso en áreas específicas del cerebro donde actuarían localmente sin un aumento concomitante de las mismas en el suero. El perfil de citoquinas alterado observado en los TCAs podría estar relacionado con varios factores, incluyendo factores de nutrición deficientes, psicopatológicos y neuroendocrinos (Corcos, 2003).

Enfermedad y crianza

Por otra parte, las consecuencias negativas que puede tener la crianza del niño en un ambiente invalidante fueron descritas por Marsha Linehan (Linehan, 2003). Esta autora define el ambiente invalidante como aquel que de alguna manera niega al niño su propia experiencia de quién es, qué necesita y qué siente. Sus características principales son:

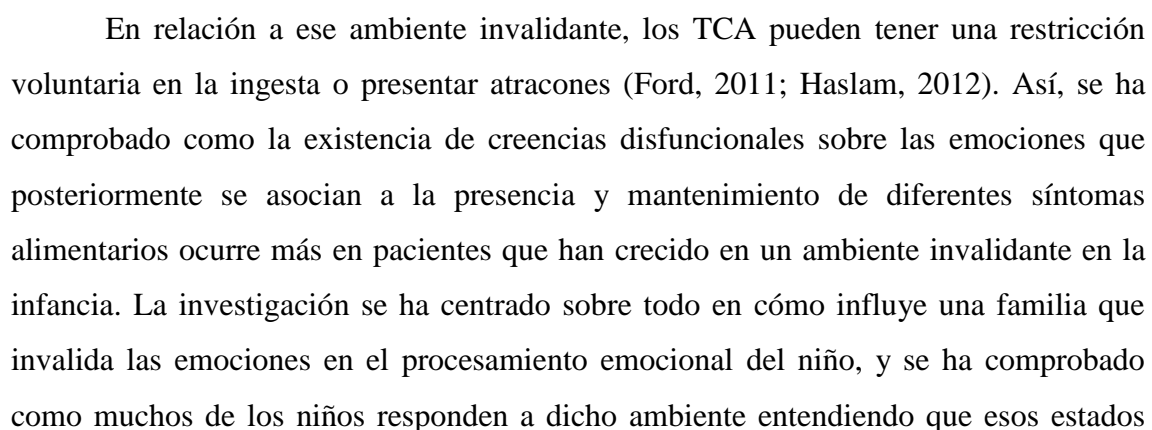
- **Emite respuestas erráticas, inapropiadas o no contingentes a la comunicación de las emociones y experiencias íntimas.** Tendencia a responder errática e inapropiadamente a la experiencia personal del niño (es decir, cada vez se reacciona de una manera diferente cuando el niño expresa una determinada emoción, idea o necesidad).
- **Insensibilidad frente a la experiencia privada no compartida por el grupo;** es decir, no entender o simplemente ignorar todo aquello que puede estar experimentando el niño, por ejemplo dolor o miedo, si no es experimentado también por los padres u otras personas.
- **Responder de una manera extremada a la experiencia del niño que sí es compartida por el grupo;** es decir, reaccionar exageradamente o demasiado poco, sin términos medios, ante vivencias comunes.
- **Promueve el control de la expresividad emocional,** especialmente la expresión de afecto negativo: “no hay que tener miedo”, “no estés triste”, “no te enfades”. En vez de enseñar qué hacer con las emociones negativas, se transmite

que simplemente éstas “no deben existir”. Las experiencias negativas son trivializadas y atribuidas a rasgos negativos del niño, mientras que las emociones positivas fuertes y asociadas a preferencias pueden ser atribuidas a rasgos como falta de juicio o impulsividad.

Esta manera de reaccionar conduce a intensificar la ruptura entre la experiencia privada del niño (emocionalmente vulnerable) y la respuesta de su entorno social. Se trataría de un ambiente en el que la persona no aprende la normalidad de las emociones, generando posteriormente en la vida adulta mecanismos de bloqueo ante las mismas.

Modelo biopsicosocial

Para que el trastorno tenga lugar en la edad adulta, deben influir, además otros factores, como por ejemplo, la vulnerabilidad a las emociones. El modelo psicobiológico propuesto por Lucas (Lucas, 1981), englobaría estos y otros aspectos para ser tenidos en cuenta en la génesis del trastorno.



emocionales son negativos y utilizan, por tanto, mecanismos de bloqueo para reducir la conciencia de los mismos. Estos mecanismos de bloqueo pueden incluir conductas tales como dieta restrictiva, atracones y purgas o ejercicio físico excesivo. Tratando de aclarar este aspecto, Romans examina porqué algunas mujeres con experiencia de abuso sexual en la infancia desarrollan un TCA, mientras otras desarrollan cuadros de la esfera afectiva, como la depresión o la ansiedad y otras no muestran secuelas psicológicas adversas. Encuentran que una edad temprana en la aparición de la menarquia y una alta sobreprotección paterna incrementan el riesgo de desarrollar un trastorno alimentario en las mujeres que han experimentado abuso sexual. Un cuidado materno escaso se asoció específicamente con el desarrollo de AN, mientras que una edad temprana de la menarquia parecía diferenciar a las mujeres con BN. Así, una maduración temprana y una sobreprotección paterna aparecen como factores de riesgo para el desarrollo de un trastorno alimentario tras haber experimentado un abuso sexual y afirman que aunque estas variables son también factores de riesgo para la población general, las mujeres con antecedentes de abuso sexual en la infancia podrían ser especialmente vulnerables a desarrollar trastornos alimentarios (Romans, 2001).

Una posible forma en la que esta invalidación en la infancia genera TCA posterior puede ser a través de la generación de actitudes negativas sobre la expresión de emociones. Muchas mujeres con TCA creen que otros pueden rechazarlas si expresan sus verdaderas emociones (Haslam, 2012).

Perspectiva del curso de la vida

Un enfoque distinto al modelo biopsicosocial, pero que incluye algunos aspectos del mismo sería el de la perspectiva del curso de la vida (*life course perspective*) y que hace referencia a un método desarrollado en la década de los sesenta para analizar la vida de las personas dentro de un contexto estructural, social, y cultural. Este enfoque abarca ideas y observaciones de una gran variedad de disciplinas, en particular la historia, la sociología, la demografía, la psicología del desarrollo, la biología y la economía. En particular, se dirige la atención a la poderosa conexión entre la vida individual y el contexto histórico y socioeconómico en el que las vidas de los sujetos se desarrollan. Como concepto, un curso de la vida se define como "una secuencia de eventos y roles definidos socialmente que el individuo ejerce con el paso del tiempo" (Giele y Elder, 1998). Estos eventos y roles no suceden necesariamente en una

secuencia determinada, sino que constituyen la suma total de la experiencia real de la persona. Así, el concepto de ciclo de vida implica fenómenos sociales diferenciados por edades y etapas diferentes de su ciclo vital. La esperanza de vida se refiere a la duración de la vida y las características que están estrechamente relacionadas con la edad. Un enfoque de este tipo para la epidemiología de los trastornos de la alimentación permitiría identificar las diferencias en el desarrollo, el género y las influencias culturales en la presentación clínica. Ello permitiría mejorar nuestra comprensión de la etiología de los TCA y de su adaptación cultural y el desarrollo del tratamiento para las pacientes de todas las edades.

Esta perspectiva ayuda en la organización de diversos hallazgos sobre el impacto de la exposición prenatal, infantil y adolescente y cómo estos factores interactúan con la exposición ambiental para dar forma a la salud y al modelo de enfermar en la edad adulta (Kuh & Hardy, 2002; Misra, 2006). La premisa básica de este modelo es que los factores biológicos, ambientales, psicológicos y sociales afectan a la salud y a la sintomatología del TCA de manera independiente y de forma interactiva a través de la vida (Kuh & Hardy, 2002).

La investigación actual sobre los trastornos alimentarios ha adoptado paradigmas integradores que incorporan el papel de la genética, el entorno familiar compartido y los acontecimientos vitales adversos entrelazados junto con las costumbres de la cultura y las presiones sociales tácitas y los modelos multivariados sobre la etiología de los trastornos alimentarios entre las mujeres (Klump, 2001; Kendler, 2001; Simpson, 2002; Klump, 2002; Becker, 2004; Bulik, 2005a; Bulik, 2005b).

1.5.2.2 Marcadores de riesgo

Otras investigaciones han relacionado la actitud ante las emociones con casos de abuso infantil, negligencia paterna o malos cuidados paternos. En un estudio reciente se observa como la prevalencia de maltrato emocional en la infancia es mayor en pacientes con BN que en controles sanos y como esta relación está mediada por los efectos en la ineficacia y en la inestabilidad emocional. Es decir, el abuso emocional en la infancia genera una baja autoestima y un déficit en la regulación de emociones, lo que a su vez aumenta el riesgo de síntomas de trastornos alimentarios (Groleau, 2012).

El estrés es considerado un importante precursor de los TCA (Strober, 1984; Rastam, 1992; Horesh, 1995; Horesh, 1996; Schmidt, 1997). El estrés, especialmente el crónico y grave, se asocia con el desarrollo de los TCAs. Esta asociación está mediada por la presencia de comorbilidad psiquiátrica. El estudio de Rojo (Rojo, 2006) encontró que el estrés precedía el 25% de los casos de los TCAs y la comorbilidad psiquiátrica en ausencia de estrés precedía al 31% de los casos. Esta línea ha sido ampliamente investigada por Bardone-Cone, quien estableció que las mujeres con un largo historial de AN y BN presentaban mayor restricción dietética, mayor cantidad de purgas e índices de masa corporal más bajos, así como niveles más altos de cualquier forma de negligencia y abuso en la edad infantil (Bardone-Cone, 2008). Un estudio reciente demostró que el malestar a las burlas, la autoestima y los síntomas depresivos entendidos como un conjunto explicaban cómo los factores de estrés ambientales (burlas y molestias diarias) influían sobre la patología alimentaria. Sin embargo, únicamente el malestar a las burlas tuvo un efecto significativo indirecto cuando se incluyeron los otros mediadores. Es decir, ni los síntomas depresivos ni la autoestima contribuyen a las asociaciones de los problemas cotidianos y de las burlas con la patología alimentaria más allá del propio malestar a las mismas (Gerke, 2012).

Los estudios prospectivos constituyen el mejor diseño para lograr identificar factores predisponentes. En un estudio longitudinal se evaluaron los resultados a largo plazo de los efectos que tenían para los niños que habían sido víctimas de abuso sexual infantil (ASI) y que habían participado en las causas penales subsiguientes. Se evaluaron a un total de 218 niños. Aproximadamente 12 años más tarde, 174 de ellos, así como un grupo de comparación de 41 individuos emparejados sin historia de ASI, fueron entrevistados acerca de su salud mental. Una edad menor en el inicio del procedimiento legal se asoció con un peor ajuste posterior. Además, incluso cuando se controló por los problemas psicológicos en el inicio de la causa judicial y otros factores de estrés de la vida familiar, los niños que habían sido víctimas de ASI y que testificaban en repetidas ocasiones en la infancia predijeron peor funcionamiento en la edad adulta. Estas asociaciones fueron a menudo moderadas por la gravedad tanto del ASI como de la condena del abusador, de tal manera que testificar en varias ocasiones en los casos de abuso grave, y no hacerlo cuando el autor recibió una sentencia leve, predijeron una peor salud mental en el futuro. Las reacciones emocionales de los individuos a la espera de prestar declaración se asociaron también con la salud mental

actual y las actitudes hacia el sistema legal: Una angustia mayor predijo un ajuste más pobre, sobre todo en personas que eran adolescentes cuando tuvieron que declarar. (Quas, 2005).

El abuso sexual puede resultar en un estado disociativo en el estilo de afrontamiento (Perry, 1995) que se muestra eventualmente en los atracones de comida. Puede resultar en baja autoestima o desprecio hacia uno mismo, lo que puede conducir al castigo corporal; por el contrario, puede causar la sensación de pérdida de control, lo que conduce a la necesidad de retomarlo mediante la auto inanición. Además los TCA que tienen antecedentes de abuso sexual tienen niveles más bajos en la percepción de autocontrol personal. Una sensación de control externo se asocia con psicopatología alimentaria más grave en las mujeres que han tenido antecedentes de abuso sexual (Waller, 1998). A esto se añade que las mujeres con antecedentes de abuso sexual obtienen puntuaciones más altas en las sub-escalas del *Eating Disorders Inventory* (EDI) (Garner, 1983) de perfeccionismo, desconfianza interpersonal, identificación de la interocepción y motivación para adelgazar (Zlotnick, 1996). El perfeccionismo apareció relacionado como factor independiente para el desarrollo de la enfermedad, además, mediante la aplicación de otra escala, como la *Multidimensional Perfectionism Scale* (MPS) (Hewitt, 1991; Bardone-Cone, 2007b).

En rasgos generales, el evento traumático parece asociarse con una mayor gravedad del trastorno alimentario y con la existencia de más síntomas bulímicos (Lacey 1990; Waller 1992; Waller 1993; Waller 1994; Gleaves, 1994; Everill, 1995). Algunos autores sugieren que el abuso sexual se asocia más con los trastornos bulímicos que con la anorexia nerviosa restrictiva (Hall, 1989; Steiger, 1990; Miller, 1993; Wonderlich, 1997), pero no parece estar asociado con la gravedad del trastorno (Favaro, 1998). Las mujeres con BN y un diagnóstico comórbido de dependencia a sustancias, comparadas con AN y BN sin dependencia a sustancias tenían en otro estudio la frecuencia más alta de abuso sexual, así como las formas más graves del mismo (Deep, 1999).

El tipo de abuso constituye, por sí mismo, un factor de riesgo independiente en los estudios revisados. Si al abuso sexual en la infancia se suma otro en la edad adulta la predisposición a presentar psicopatología relacionada con los trastornos alimentarios es todavía mayor. Las víctimas de abuso sexual en la infancia reconocen ellas mismas

altos niveles de comportamientos alimentarios trastornados y múltiples formas de comportamientos impulsivos autodestructivos. También parecen existir diferencias relacionadas con el abusador. Las mujeres con historia de abuso sexual por parte de cualquier miembro de su familia tienen más probabilidades de sufrir un trastorno alimentario grave (47%) que las mujeres que no tienen historia de asalto sexual (21%) y que aquellas mujeres que han sido víctima de un abuso sexual por una persona que no es miembro de la familia (36%) (Baldo, 1996).

El abuso físico también se ha propuesto como factor de riesgo para el desarrollo de un TCA. Rayworth encontró que las mujeres con abuso físico en la infancia tienen el doble de posibilidades de sufrir síntomas de trastornos alimentarios subclínicos o de cumplir criterios para un trastorno alimentario según el DSM-IV en comparación con aquellas que no habían sido abusadas. Las que cumplieron de forma fidedigna los criterios según el DSM-IV para los TCAs tenían casi tres veces más probabilidades de haber padecido un abuso sexual en la infancia. El abuso sexual sin violencia física no se asoció con trastornos de la alimentación, mientras que el abuso físico sin el abuso sexual se asoció con un mayor riesgo a padecer un TCA (2 veces mayor). El efecto conjunto del abuso físico y del abuso sexual resultó en un aumento del riesgo tres veces mayor de tener síntomas del trastorno alimentario y casi un cuatro veces mayor riesgo de trastornos que cumplían los criterios del DSM-IV. No se observó una dosis-respuesta según la gravedad de los abusos, aunque los riesgos más altos a padecer la enfermedad se encontraron entre las mujeres que habían sufrido las formas de abuso más grave. La asociación más fuerte se encontró en mujeres que habían sido víctimas, tanto de abuso sexual como de abuso físico (Rayworth, 2004).

Un estudio de rigurosa metodología, que cuidó el diseño con preguntas detalladas y estructuradas para evaluar la historia de abuso sexual en la infancia, así como las conductas bulímicas y seleccionando una muestra representativa de las mujeres estadounidenses concluyó que, por sí mismas, las experiencias de abuso sexual infantil es poco probable que sean suficientes para desarrollar un comportamiento bulímico, pero en cambio, una gran parte de las mujeres que recurren a los atracones y a las purgas no lo haría si no hubieran sido objeto de abusos sexuales en la infancia. Estas conclusiones son consistentes con la hipótesis general de que el abuso sexual en la infancia es un factor de riesgo para la conducta bulímica (Wonderlich, 1997).

De acuerdo con estudios sobre la relación entre el abuso sexual en la infancia y la bulimia nerviosa el grupo de Striegel-Moore halló una asociación entre el abuso sexual y el trastorno por atracones. Encontró que para las mujeres, cualquier tipo de abuso sexual, el abuso sexual repetido y el abuso sexual muy grave fueron significativamente más comunes entre las personas con trastorno por atracón que entre los controles sanos. El abuso sexual muy grave y repetido fue reportado por más mujeres con trastorno por atracones, pero la diferencia no alcanzaba la significación estadística. Todas las categorías de abuso físico fueron reportados por un número significativamente mayor de mujeres con trastorno de atracones de comida que las mujeres control. Las mujeres blancas con trastorno por atracones también fueron significativamente más propensas que las mujeres sanas a reportar una historia de discriminación y acoso por parte de sus compañeros (Striegel-Moore, 2002). Esta misma relación se ha encontrado en otros estudios en pacientes con TPA (Becker, 2011). Así, los factores de riesgo para el TPA incluyen una amplia gama de experiencias de la infancia que reflejan diversas formas de abuso y negligencia (Fairburn, 1998).

Por el contrario, existen estudios que no han replicado los hallazgos previos (Finn, 1986; Folsom, 1993). O bien no se encuentra relación entre la existencia de un abuso sexual o de un abuso físico y la posterior aparición de sintomatología de los trastornos alimentarios (Schaaf, 1994) o bien el abuso sexual de por si no es suficiente para el desarrollo de un trastorno alimentario y que el entorno familiar podría ser un importante factor etiológico en estos (Kinzl, 1994). En el primer caso, se trataría de un sesgo de selección de la muestra, ya que, por si mismas, las mujeres que se encuentran en tratamiento psicoterapéutico a consecuencia de los abusos sexuales sufridos exhiben tasas mayores de un gran número de distintos tipos de psicopatología, incluyendo los trastornos alimentarios. En el segundo caso, el abuso sexual no resultaría suficiente para el desarrollo de un TCA en comparación con el entorno familiar adverso. Ante resultados tan contradictorios, Pope y Hudson llevaron a cabo una exhaustiva revisión del tema en la que concluían que los estudios que encontraban asociación significativa entre el abuso sexual en la infancia y el ulterior desarrollo de una BN tenían importantes limitaciones concernientes a los grupos de control utilizados en cada estudio (Pope y Hudson, 1992). Para ellos, los principales problemas metodológicos fueron:

- 1- Unos carecen de grupo control o tienen grupos control inadecuados o un grupo control mal representado por sexos.
- 2- Definición de abuso sexual insatisfactoria.
- 3- Pobre evaluación del abuso sexual (usando diferentes métodos para el estudio de la muestra y los controles).
- 4- Falta de atención en la relación temporal, entre el comienzo del trastorno alimentario y el abuso.

Así, existen estudios que consideran que el maltrato infantil puede ser frecuente entre los individuos con TCAs y con los desórdenes alimentarios en general (Wonderlich, 2001, Rayworth, 2004), otros que consideran que el maltrato infantil se asocia sobre todo con patologías en las que se afecta de manera fundamental el autocontrol y la impulsividad, como son: la bulimia nerviosa y el trastorno por atracones (Fosse, 2006) y otros que concluyen que el maltrato infantil no se produce con mayor frecuencia entre las mujeres que desarrollan un TCA comparado con las mujeres que desarrollan otras formas de la enfermedad psiquiátrica (Connors, 1993; Herzog, 1993; Welch, 1994).

Maltrato = TCA	Maltrato = BN	Maltrato = Enf. mental
Oppenheimer, 1985	Hall, 1989	Finn, 1986
Romans, 2001	Steiger, 1990	Folsom, 1993
Wonderlich, 2001	Lacey, 1990	Connors, 1993
Rayworth, 2004	Waller, 1992	Herzog, 1993
Quas, 2005	Waller, 1993	Schaaf, 1994
Bardone-Cone, 2008	Miller, 1993	Kinzl, 1994
Ford, 2011	Waller, 1994	Welch, 1994
Haslam, 2012	Gleaves, 1994	Vize, 1995
Groleau, 2012	Everill, 1995	Smolak, 2002
	Wonderlich, 1997	
	Deep, 1999	
	Steiger, 2000	
	Stiegel-Moore, 2002	
	Fosse, 2006	
	Becker, 2011	

Cuadro 1. Trauma infantil y TCA. En el cuadro se recogen las distintas perspectivas sobre la relación del trauma en la infancia y el posterior desarrollo de un TCA. En la primera columna, los autores defienden que es un marcador de riesgo para padecer un TCA en la edad adulta, en la de en medio que se asocia más a BN y TPA, mientras que en la derecha, que constituye un marcador de riesgo inespecífico para el desarrollo de enfermedades mentales.

En general, muchos autores consideran que el abuso sexual en la infancia es un factor de riesgo inespecífico o un factor de vulnerabilidad para muchas formas de psicopatología, así como el desarrollo de trastornos psiquiátricos en general y no para los trastornos alimentarios en particular (Welch, 1994; Vize, 1995; Smolak, 2002). En resumen, no existe una variable única necesaria y suficiente que explique la aparición de los TCA.

El desarrollo de los TCA se puede interpretar como una mala adaptación en la reacción de defensa contra una amenaza percibida o trauma (relacional, estrés o trauma físico, sexual). En los TCAs, el estrés físico y el estrés psicológico están estrechamente relacionados. La percepción del estrés o la sensibilidad ante el mismo, factores muy importantes en la patología de los TCA, están influidos únicamente por la coincidencia de factores físicos y psíquicos y a menudo forman parte de la interacción entre genes y ambiente (Slachetová, 2013).

2. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

En los últimos años, los trastornos de la conducta alimentaria han adquirido una gran relevancia entre los trastornos psiquiátricos y los trastornos médicos en general; debido a que las tasas de prevalencia e incidencia en la población general, o al menos en determinados grupos de ésta, han aumentado considerablemente, además de la creciente incidencia, gravedad y trascendencia clínica y social. Por otra parte, los trastornos de la conducta alimentaria han supuesto un fuerte impacto social, ya que atraen el foco y la atención de los medios de comunicación. Esto, unido a los cambios sociales vividos en la segunda mitad del siglo XX. en los que la búsqueda de la perfección moral ha sido sustituida gradualmente por la persecución de la perfección corporal, ha hecho que los trastornos de la conducta alimentaria constituyan una de las patologías más características y definitorias de la época moderna.

Las cifras epidemiológicas de los distintos trabajos de investigación constituyen una muestra de dicha relevancia. Se estima que entre un 1 y un 4% de mujeres jóvenes presentan trastornos de la conducta alimentaria, siendo más frecuente la bulimia que la anorexia (Mc Callum, 1993; Swanson, 2011) y aún más frecuente todavía la nueva categoría diagnóstica que establece el DSM-V: el trastorno por atracón (Hudson, 2007). Si tenemos en cuenta que hasta un 50% de casos de AN pueden presentar síntomas de bulimia (y que a la inversa también ocurre frecuentemente), es comprensible la dificultad de delimitación de casos en los estudios epidemiológicos (Bousoño, 1994). El sistema de clasificación basado en los síntomas (utilizado por el DSM-V y la CIE-10) no permite un enfoque adecuado del problema y presenta numerosas e importantes limitaciones en la clínica. Ello ha llevado a sugerir a algunos autores que ambas entidades son un mismo proceso morboso con distinta expresión patoplástica. De hecho, en ambos trastornos alimentarios el núcleo psicopatológico fundamental es el miedo irracional y obsesivo a la obesidad y la necesidad de buscar la delgadez a través de diversas actitudes.

A pesar de la importancia y trascendencia social de los TCAs, su etiología permanece sin dilucidar, si bien se sabe que en su patogenia influyen diversos factores: biológicos, psicológicos y ambientales. Por lo tanto, se trata de una enfermedad suficientemente relevante y prevalente desde el punto de vista no sólo de la salud pública sino desde el punto de vista asistencial que precisa de investigaciones que

busquen la fisiopatología más allá de todas las líneas etiológicas ya abiertas en torno a los factores psicosociales. Los trastornos de la conducta alimentaria tienen la tasa de mortalidad más alta de entre todos los trastornos psiquiátricos (Nielsen, 1998; Harris, 1998; Walsh, 2000; Blinder, 2006), siendo el suicidio la causa más frecuente de fallecimiento (Arcelus, 2011). Pero el impacto que producen sobre los costes sanitarios y los años de vida perdidos por enfermedad no se deben únicamente a las tasas de mortalidad, si no que tienen que ver además con el curso crónico que adoptan hasta un 10-20% de los casos (Uher, 2003), con los consiguientes recursos sanitarios y sociales que consumen este tipo de pacientes y todos los costes económicos que ello supone. La AN se encuentra entre las diez principales causas de discapacidad entre las mujeres jóvenes (Mathers, 2000). En el mundo occidental las alteraciones del comportamiento alimentario constituyen la tercera causa de enfermedad crónica en adolescentes.

En este sentido, existen múltiples estudios que investigan el funcionamiento cerebral en estas pacientes, pero sin obtener, por el momento, datos concluyentes. Se han identificado diferentes marcadores biológicos (5-HT, eje HHA, neurocognitivos, neuroimagen, genéticos) sin que exista ninguno que pueda ser específico.

De la revisión bibliográfica realizada ya expuesta, extraemos que un estudio de marcadores sanguíneos en los trastornos de la conducta alimentaria halló que las mujeres con BN y una historia de AN tenían mayores niveles de restricción dietética y de purgas, con índices de masa corporal menores, así como niveles más altos de cualquier forma de abandono y abuso infantil (Bardone-Cone, 2008). Otros estudios apuntan al estrés, particularmente el grave y el crónico con el desarrollo de trastornos de la conducta alimentaria. La exposición a al menos un evento estresante aumenta hasta un 10,3% el riesgo de padecer un TCA en el futuro (Rojo, 2006).

La hiperglicemia, particularmente aguda es inflamatoria sistémica, y potencialmente, cerebral, pudiendo precipitar un evento vascular isquémico cardíaco o cerebral, por la rápida liberación de radicales libres, citoquinas como el $TNF\alpha$, quemoquinas, y de señalizaciones nucleares que disparan numerosas cascadas inflamatorias intra y extracelulares (Mohanty, 2000). Es sabido que sujetos con un evento coronario agudo tienen peor pronóstico si son hostiles: la agresividad-hostilidad está positivamente relacionada con el porcentaje de monocitos periféricos; mientras el soporte social lo está negativamente en ellos (Gidron, 2002). Fisiopatológicamente, la

caída rápida de un pico hiperglicémico puede provocar impulsividad: las oscilaciones agudas glicémicas son las que más estimulan la liberación de radicales libres leucocitarios y adipocíticos; especialmente en presencia de glicemias crónicamente elevadas (Matsuda, 1999; Gyurko, 2006).

El eje hipotálamo-hipofisario es el pivote neuro-inmuno-endocrino que perpetúa la inflamación periférica y cerebral en el estrés crónico: La hormona liberadora de hormona adrenocorticotropa (CRH) aumenta la liberación central del IL-1; y la IL-1b periférica estimula la secreción de CRH, originándose una hipercortisolemia perpetua, con elevación de la toxicidad. Cualquier estrés psicológico, nutricional (grasas saturadas, azúcares simples) o infeccioso/auto-inmune es inflamatorio en un individuo sedentario o malnutrido, como sucede en los pacientes aquejados de TCA (Aljada, 2004).

Recordemos las semejanzas, ya reseñadas, entre los pacientes con trastornos de personalidad límite y las pacientes con trastornos de la conducta alimentaria, principalmente BN (ambos con una importante base de impulsividad), en lo que se refiere al patrón de comportamiento frente a los estímulos de estrés o aversivos (Echeburúa, 2001). En el primero ya se habla, incluso en su definición, de disregulación emocional, en parte explicada a nivel cerebral por una afectación dual que incluiría circuitos frontales y límbicos. Ésta se caracteriza por: Oscilaciones afectivas intensas y reactivas, disforia basal, periodos de ira, angustia, desesperación, extrema reactividad al estrés interpersonal e incluso síntomas disociativos e ideación paranoide transitoria. Parece que los estudios realizados en este sentido en TCA, apuntan a similares resultados respecto a las anomalías de función cerebral. Así, los TCA representan una convergencia de síntomas alimentarios, afectivos y alteraciones en la personalidad, sin que tal agrupamiento de características exista como un rasgo familiar, lo que hablaría en favor de un factor ambiental (Steiger, 1995; Díaz-Marsá, 2008).

En otras patologías psiquiátricas, como en el trastorno bipolar, se ha detectado la presencia en sangre de monocitos pro-inflamatorios en un porcentaje significativo de pacientes. Así, surgió la hipótesis de que la activación del sistema de respuesta inflamatorio sería un factor causal de los cambios de humor en el trastorno bipolar. A ésta presunción se le llamó teoría de la citoquina inflamatoria para la depresión (Maes, 1995). Otros estudios lograron demostrar que factores ambientales comunes eran los

factores principales que contribuían a la asociación entre los monocitos pro-inflamatorios y el trastorno bipolar. Teóricamente, esta correlación se puede explicar de distintas maneras. En primer lugar, el trastorno bipolar por sí mismo induce el estado pro-inflamatorio de los monocitos (por ejemplo, el estado de estrés de la enfermedad podría inducir la activación de los monocitos). En segundo lugar, los monocitos pro-inflamatorios causarían trastornos del estado de ánimo en estos pacientes (la teoría de los macrófagos de la depresión). En tercer lugar, podría ser un factor que influye separada y de manera subyacente al trastorno bipolar, así como monocitos de forma independiente (por ejemplo, los pacientes y sus familiares están presentes en un ambiente contagioso o estresante que afecta tanto a sus sistemas de monocitos, así como sus cerebros). En cuarto lugar, es posible que haya factores subyacentes relacionados compartidos en el medio ambiente, una que conduce a la activación de monocitos y otro para el trastorno bipolar (Padmos, 2009; Rao, 2009). Los datos indican que la activación de la red de citoquinas por estímulos inmunológicos (tales como IFN) inducen una variedad de síntomas de conducta. Estos síntomas parecen representar dos distintos síndromes de comportamiento, incluyendo un estado de ánimo / síndrome cognitivo y un síndrome neurovegetativo, con diferentes características temporales, mediadores fisiopatológicos, y la respuesta antidepresiva características. Síntomas neurovegetativos, tales como el enlentecimiento psicomotor o la fatiga, y la anhedonia pueden estar relacionados con alteraciones en la función de los ganglios basales secundaria a la disminución de la actividad de dopamina en dicha zona (Capuron, 2004; Dantzer, 2008).

Varias enfermedades neuropsiquiátricas están relacionados con el estrés (trastorno de estrés postraumático, depresión mayor, trastornos de ansiedad, esquizofrenia) y es el estrés el que modifica el comienzo y la evolución de algunas enfermedades neurológicas (enfermedades neurodegenerativas). Se acepta que las respuestas inflamatorias cerebrales contribuyen al daño celular de estas enfermedades. Estudios llevados a cabo con algunos protocolos de estrés (físico, psicológico o mixto) muestran una respuesta pro-inflamatoria en el cerebro y otros sistemas principalmente caracterizado por una liberación compleja de varios mediadores inflamatorios tales como citoquinas, prostanoïdes, radicales libres y factores de transcripción. Curiosamente, algunas vías anti-inflamatorias también se activan en el cerebro en respuesta al estrés, lo que constituye un posible mecanismo endógeno de defensa contra

la excesiva inflamación. Así, la inflamación es un elemento clave en los efectos del estrés no sólo a nivel bioquímico, sino también a nivel de comportamiento. La inflamación altera el estado de ánimo y la memoria y puede incluso inducir la muerte celular (García-Bueno, 2008).

Una historia de maltrato en la infancia juega un papel importante en la explicación de la comorbilidad entre la depresión y la inflamación en la edad adulta. Información acerca de las experiencias del maltrato en la infancia pueden ayudar a identificar a las personas deprimidas con elevados niveles de inflamación y, por lo tanto, con mayor riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular. Se ha demostrado que la presencia combinada de depresión actual y una historia de malos tratos parecen ser buenos predictores de los niveles de inflamación (Danese, 2008).

Así, conocemos que las personas que sufren maltrato infantil, están en mayor riesgo de sufrir una variedad de problemas conductuales, sociales y de salud durante toda su vida (Cicchetti, y Carlson, 1989). La presencia de antecedentes traumáticos se ha relacionado con la aparición de diferentes trastornos mentales tales como el trastorno de estrés postraumático (TEPT), el trastorno límite de personalidad (TLP), algunos trastornos de la esfera impulsiva como son los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) y en concreto con la variante bulímica (Hudson, 1992; Bailey, 1999) e incluso al desarrollo de patología psicótica (Read, 2005; Bechdolf, 2010). La prevalencia de antecedentes traumáticos en la infancia en los pacientes con diagnóstico de TCA es mayor que la que se encuentra en la población general, aunque algunos autores sostienen que es semejante a la que se encuentra en otros trastornos psiquiátricos (Schaaf, 1994; Smolak, 2002). Así, la presencia de estos antecedentes traumáticos parece relacionarse con una mayor gravedad del TCA y con la existencia de más síntomas bulímicos (Lacey 1990; Gleaves, 1994). En resumen, los antecedentes traumáticos parecen identificarse con mayor prevalencia, en la bulimia nerviosa, en la forma compulsivo-purgativa de la anorexia nerviosa y en el Trastorno por atracón, tanto con respecto a la anorexia nerviosa restrictiva, como a la población general. Dentro de la BN, la presencia de antecedentes traumáticos caracteriza especialmente a la forma multimpulsiva de esta (Deep, 1999; Lochner, 2004). Además, en los estudios realizados en población general se encuentra que la existencia de antecedentes traumáticos (sobre todo de abuso sexual), se relaciona de forma significativa con síntomas bulímicos (Wonderlich, 1996). Varios estudios han demostrado, además, que la presencia de

antecedentes traumáticos en la infancia se correlaciona también con una elevada impulsividad (Bailey, 1999; Steiger, 2000). Se especula que, en parte, esta elevada impulsividad podría venir determinada por los antecedentes traumáticos ya que el abuso emocional en la infancia genera una baja autoestima y un déficit en la regulación de emociones, lo que a su vez aumenta el riesgo de síntomas de trastornos alimentarios (Groleau, 2012).

En la sociedad actual, de unos años a esta parte, también se ha producido un creciente interés por el maltrato hacia las mujeres y la violencia de género. Cada año, uno de los objetivos prioritarios del gobierno, es lograr reducir el número de víctimas. Los medios de comunicación llenan los espacios de sucesos con las noticias de los fallecimientos por mujeres por parte de sus parejas o exparejas. En los últimos 10 años, la violencia contra las niñas y las mujeres ha sido reconocida cada vez más como un problema de salud pública. En los Estados Unidos, las mujeres experimentan violencia en forma de incesto, violación, asalto sexual, o maltrato diez veces más frecuentemente que los hombres (Rayworth, 2004). Además, el 27% de las mujeres reportan una historia de abuso sexual en la infancia (Finkelhor, 1990). Según datos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad del gobierno de España (<https://www.msssi.gob.es/ssi/violenciaGenero/portalEstadistico/home.htm>), en 2013 se produjeron 54 fallecimientos de mujeres a manos de sus parejas o exparejas, de las cuales una era menores de edad y en 2014 el número de fallecimientos por violencia de género fue el mismo.

De todo lo expuesto anteriormente, se puede concluir lo siguiente:

- Existe una demanda por el estudio y la comprensión de las patologías alimentarias, debido, por una parte a la repercusión mediática que tienen y, por otra, a la gravedad de las mismas, tanto en las tasas brutas de mortalidad, como en la discapacidad funcional que producen.
- Los sistemas de clasificación actuales engloban a las enfermedades en compartimentos estancos que poco tienen que ver con lo que se objetiva en la práctica clínica diaria.
- Aunque los datos existentes hasta el momento no permiten esclarecer ni la etiopatogenia ni la relación existente entre los diferentes subtipos de trastornos alimentarios, existen indicios de que la presencia de

antecedentes traumáticos en la infancia en los trastornos de la conducta alimentaria podría condicionar la forma, el momento de aparición, la clínica y el pronóstico del trastorno.

- Desde el punto de vista biológico, esto se podría traducir en alteraciones inflamatorias que habitualmente se asocian con los antecedentes de trauma y se relacionan con formas impulsivas y con deficiencias en la respuesta al estrés.

Todos estos hallazgos sugieren la necesidad de continuar con estudios sanguíneos, con el objetivo de identificar la cascada inflamatoria implicada en los síntomas característicos de los TCA tratando de encontrar un endofenotipo propio. De esta manera, podríamos ahondar tanto en la génesis del trastorno, como en el establecimiento de nuevas orientaciones terapéuticas.

2.1 HIPÓTESIS

1. La hipótesis de partida del presente proyecto es que las pacientes con diagnóstico de trastorno de la conducta alimentaria (TCA) presentarán niveles mayores de marcadores inflamatorios y antiinflamatorios que los del grupo control, pareados por sexo y por edad. Este aumento de marcadores antiinflamatorios se debería a un mecanismo compensador.

2. Una hipótesis secundaria es que existirá una relación significativa entre el trauma sufrido en la infancia (abuso sexual, maltrato físico o psicológico y negligencia, además de otros posibles traumas como accidentes o muerte de un familiar cercano) y el desarrollo de trastornos de la conducta alimentaria (TCA) en la adolescencia o en la edad adulta. El trauma infantil puede causar síntomas clínicos que pueden llevar al sujeto a desarrollar conductas desadaptativas cuando se hace adulto y, en concreto, síntomas alimentarios.

3. Además, suponemos como hipótesis asociada que los pacientes con TCA que hayan sufrido un trauma en la infancia o en la adolescencia tendrán características clínicas y psicológicas específicas y de mayor gravedad que aquellos pacientes con TCA y sin

historia de trauma, es decir, que existirá un subtipo característico de pacientes con TCA y trauma.

3. Otra hipótesis es que la existencia de traumas infantiles se refleja en una hipersensibilidad de los receptores glucocorticoideos como consecuencia de una alteración global de los mecanismos de respuesta al estrés, con las alteraciones inflamatorias características que ello genera en la sangre.

2.2 OBJETIVOS

1. Confirmar la diferencia en la activación en las vías inflamatorias de las pacientes con TCA con respecto a sus controles.

2. Confirmar la existencia de una asociación significativa entre el padecimiento de sucesos traumáticos por abuso, maltrato, negligencia o pérdidas significativas en la infancia o la adolescencia y la aparición de trastornos de la conducta alimentaria en la edad adulta.

3. Identificar un subgrupo de pacientes con TCA e historia de trauma en la infancia o la adolescencia con características clínicas diferenciales a aquellos pacientes con TCA y sin historia de trauma. Confirmar la mayor gravedad y la peor evolución terapéutica de los pacientes con TCA que presentaron abuso o maltrato en la infancia.

4. Identificar factores psicológicos y biológicos asociados a la historia de trauma en los pacientes con TCA.

5. Identificar un subgrupo de pacientes con TCA e historia de trauma que puedan beneficiarse de un programa específico de tratamiento que tenga en consideración las características clínicas, psicológicas, neurocognitivas y bioquímicas del subgrupo.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO

Se trata de un estudio observacional de casos y controles sobre una muestra de pacientes que cumplen los criterios diagnósticos para cualquier forma de Trastorno de la Conducta Alimentaria y su comparación con un grupo de controles emparejados por sexo y edad.

3.2 SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se incluyeron a un total de **cincuenta y siete** pacientes con diagnóstico de trastorno de conducta alimentaria (TCA) según el DSM-IV, tanto en régimen de seguimiento ambulatorio como hospitalizados, a cargo de la Unidad de Trastornos de la Conducta Alimentaria, perteneciente al Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid. Las participantes recibieron una información completa de los procedimientos así como de los objetivos del trabajo y su participación fue en todos los casos voluntaria y adquirida mediante la firma de un consentimiento informado. La hoja de consentimiento informado explicaba los objetivos del proyecto, las pruebas que se realizaban, la voluntariedad del mismo y los datos de contacto en caso de que les surgiera alguna duda.

El periodo de reclutamiento fue de un mínimo de un año, durante el cual se incluyeron un mínimo de cincuenta pacientes. Estimándose una diferencia del 50% en los valores de las variables entre pacientes y controles de acuerdo a estudios preliminares previos, una muestra de quince pacientes con TCA apareados con 15 controles sería suficiente para obtener diferencias con un 95% de confianza estadística.

El grupo control se compuso por personas de similares características (respecto a sexo, edad, nivel educativo y dominancia manual) a las del grupo de sujetos a estudio y no presentaban antecedentes de enfermedad neurológica, psiquiátrica o sistémica. Se seleccionaron aleatoriamente de entre los sujetos entrevistados en la primera fase del estudio (fase de *screening*).

Los criterios de selección de las pacientes se describen a continuación en los siguientes cuadros:

Cuadro 2. Criterios DSM-IV para la Anorexia nerviosa (307.1)

A. Rechazo a mantener el peso corporal igual o por encima del valor mínimo normal considerando la edad y la talla (p. ej., pérdida de peso que da lugar a un peso inferior al 85 % del esperable, o fracaso en conseguir el aumento de peso normal durante el período de crecimiento, dando como resultado un peso corporal inferior al 85 % del peso esperable).

B. Miedo intenso a ganar peso o a convertirse en obeso, incluso estando por debajo del peso normal.

C. Alteración de la percepción del peso o la silueta corporales, exageración de su importancia en la autoevaluación o negación del peligro que comporta el bajo peso corporal.

D. En las mujeres postpuberales, presencia de amenorrea; por ejemplo, ausencia de al menos tres ciclos menstruales consecutivos. (Se considera que una mujer presenta amenorrea cuando sus menstruaciones aparecen únicamente con tratamientos hormonales, p. ej., con la administración de estrógenos.).

Tipo restrictivo: durante el episodio de anorexia nerviosa, el individuo no recurre regularmente a atracones o a purgas (p. ej., provocación del vómito o uso excesivo de laxantes, diuréticos o enemas).

Tipo compulsivo/purgativo: durante el episodio de anorexia nerviosa, el individuo recurre regularmente a atracones o purgas (p. ej., provocación del vómito o uso excesivo de laxantes, diuréticos o enemas).

Cuadro 3. Criterios DSM-IV para la Bulimia nerviosa (307.51)

A. Presencia de atracones recurrentes. Un atracón se caracteriza por: 1. ingesta de alimento en un corto espacio de tiempo (p. ej., en un período de 2 horas) en cantidad superior a la que la mayoría de las personas ingerirían en un período de tiempo similar y en las mismas circunstancias 2. sensación de pérdida de control sobre la ingesta del alimento (p. ej., sensación de no poder parar de comer o no poder controlar el tipo o la cantidad de comida que se está ingiriendo)

B. Conductas compensatorias inapropiadas, de manera repetida, con el fin de no ganar peso, como son provocación del vómito; uso excesivo de laxantes, diuréticos, enemas u otros fármacos; ayuno, y ejercicio excesivo.

C. Los atracones y las conductas compensatorias inapropiadas tienen lugar, como promedio, al menos dos veces a la semana durante un período de 3 meses.

D. La autoevaluación está exageradamente influida por el peso y la silueta corporales.

E. La alteración no aparece exclusivamente en el transcurso de la anorexia nerviosa.

Tipo purgativo: durante el episodio de bulimia nerviosa, el individuo se provoca regularmente el vómito o usa laxantes, diuréticos o enemas en exceso.

Tipo no purgativo: durante el episodio de bulimia nerviosa, el individuo emplea otras conductas compensatorias inapropiadas, como el ayuno o el ejercicio intenso, pero no recurre regularmente a provocarse el vómito ni usa laxantes, diuréticos o enemas en exceso.

Cuadro 4. Criterios DSM-IV para el Trastorno de Conducta Alimentario No Especificado (307.50).

1. En mujeres se cumplen todos los criterios diagnósticos para la anorexia nerviosa, pero las menstruaciones son regulares.

2. Se cumplen todos los criterios diagnósticos para la anorexia nerviosa excepto que, a pesar de existir una pérdida de peso significativa, el peso del individuo se encuentra dentro de los límites de la normalidad.

3. Se cumplen todos los criterios diagnósticos para la bulimia nerviosa, con la excepción de que los atracones y las conductas compensatorias inapropiadas aparecen menos de 2 veces por semana o durante menos de 3 meses.

4. Empleo regular de conductas compensatorias inapropiadas después de ingerir pequeñas cantidades de comida por parte de un individuo de peso normal (p. ej., provocación del vómito después de haber comido dos galletas).

5. Masticar y expulsar, pero no tragar, cantidades importantes de comida.

6. Trastorno por atracón: se caracteriza por atracones recurrentes en ausencia de la conducta compensatoria inapropiada típica de la bulimia nerviosa.

3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Grupo de sujetos a estudiar.

1) Pacientes en régimen de tratamiento ambulatorio u hospitalario con motivo de padecer un Trastorno de la Conducta Alimentaria.

2) Criterios diagnósticos DSM-IV de Trastorno de Conducta Alimentaria, tanto Anorexia Nerviosa como Bulimia Nerviosa o Trastorno de la Conducta Alimentaria No Especificado.

3) Edades comprendidas entre los 16-45 años.

4) Los pacientes seleccionados tendrán que ser capaces de comprender el idioma español y no tener dificultades para entender las pruebas a aplicar. Este criterio será establecido a través del informe por parte de su psiquiatra.

5) Se incluirán todos aquellos pacientes capaces de firmar el consentimiento informado.

6) Pacientes libres de medicación durante, al menos, dos semanas.

Grupo de sujetos control.

1) No cumplir criterios de patologías del eje I del DSM-IV (valorado usando el MINI-Plus)

2) Edades comprendidas entre los 16-45 años.

3) Ser capaces de dar el consentimiento informado.

4) Ser capaces de comprender el idioma español y no tener dificultades para entender las pruebas a aplicar.

3.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1) No cumplir cualquiera de los criterios de inclusión.

2) Desorden cerebral que pueda producir déficit cognitivo o alteraciones en el comportamiento (ej. historia de traumatismo craneoencefálico, enfermedad cerebrovascular o enfermedad neurológica).

3) Condición médica inestable (ej. Diabetes, hipertensión mal controlada, desnutrición grave).

4) Diagnóstico, según criterios DSM-IV, de episodio depresivo mayor o trastorno por dependencia de sustancias en el momento del estudio.

5) Historia previa de trastornos psicóticos o bipolares, según criterios DSM-IV.

6) Tampoco se incluirán aquellos pacientes con problemas para comprender el idioma español y la realización de las pruebas psicológicas, así como aquellos pacientes con ausencia del consentimiento informado.

7) Por últimos, no se admitirán pacientes con el CI inferior a 70. Este criterio será establecido a través del informe de su psiquiatra y la realización, si procede, de un WAIS.

Cada sujeto fue cuidadosamente estudiado con un adecuado historial clínico, examen médico y estudios de laboratorio para asegurar que cumplieran los criterios de inclusión.

3.5 INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN CLÍNICA

Los pacientes fueron remitidos desde la Unidad de Trastornos de la Conducta Alimentaria del Hospital Clínico San Carlos, donde fueron previamente protocolizados clínicamente.

En la sesión inicial se llevaron a cabo: la evaluación clínica, en la que se incluirá la información necesaria para el *screening*, así como la comprobación de los criterios de inclusión y exclusión, el MINI-Plus, la recolección de datos demográficos y el historial clínico. Además se realizaron el examen médico y las pruebas complementarias pertinentes. Posteriormente, tras la inclusión en el estudio, se aplicaron las distintas escalas, a lo largo de varias sesiones.

Cuadro 5. Evaluación inicial

Datos de filiación.

Consentimiento informado.

Variables socio demográficos.

Características del trastorno alimentario.

Antecedentes personales y familiares psiquiátricos.

Enfermedades endocrino-metabólicas.

Evaluación de medicación.

Mini International Neuropsychiatry Interview Plus (MINI-PLUS).

Examen físico:

- Tensión arterial, Frecuencia cardíaca, Electrocardiograma.
- Altura, peso, índice de masa corporal (IMC).

3.5.1 Entrevista clínica

Todos los sujetos realizaron una entrevista clínica completa efectuada por un mismo psiquiatra. Con el objeto de que los datos obtenidos fueran lo más homogéneos posibles se diseñó un protocolo de recogida de datos que incluyera las variables sociodemográficas (edad y sexo), las características del trastorno alimentario, los antecedentes familiares y personales, la comorbilidad, la evolución y los tratamientos recibidos por las pacientes. Las clasificaciones del eje I del DSM-IV fueron valoradas usando el MINI-Plus (Sheehan, 1998).

3.5.2 Detección de TCA

La detección de los posibles casos de TCA, se llevó a cabo aplicando los criterios operativos para el diagnóstico sugeridos por el DSM-IV. Posteriormente, se dividió la muestra en dos grupos: pacientes con restricción alimentaria (AN) y pacientes con atracones y purgas (BN, TPA).

Para evaluar las características de los trastornos alimentarios se utilizaron dos escalas específicas, la versión española del *Eating Disorder Inventory* (EDI) y el *Bulimic Investigatory Test, Edinburgh* (BITE). Asimismo, dichas escalas sirvieron de *screening* en el grupo control para el reconocimiento de posibles trastornos alimentarios que hubieran pasado desapercibidos durante la entrevista personal realizada por el psiquiatra.

3.5.3 Escalas de evaluación

3.5.3.1 Alimentación

***Eating Disorder Inventory (EDI)*:** Desarrollado y validado por el equipo de Garner y Olmstead (Garner and Olmstead, 1983). La versión adaptada al español la desarrollaron Guimerá y Torrubia (1987), en una muestra clínica hospitalaria de 24 pacientes con AN y 24 controles de edades y características sociodemográficas similares (Guimera and Torrubia 1987). Diseñado para evaluar las características psicológicas relevantes tanto en la AN como en la BN. Posteriormente (1991), Garner, et al. desarrollaron el EDI-2, que consta de 91 ítems (64 ítems del EDI-1 más otros 27 ítems). Cada ítem del EDI consta de 6 respuestas posibles que van de cero (nunca) a

cinco (siempre), generalmente en sentido creciente a la patología, excepto en algunos ítems que están formulados a la inversa.

Está formado por 8 subescalas:

- **Motivación para adelgazar (MA):** Los ítems de esta subescala están relacionados con una excesiva preocupación por la dieta y por el peso, tanto a través de un imperioso deseo de perder peso como a través de un desmesurado temor a ganarlo.
- **Identificación de la interocepción (II):** Refleja una incapacidad para reconocer e identificar las sensaciones de hambre y saciedad.
- **Bulimia (B):** Esta subescala evalúa la tendencia a presentar episodios de sobreingesta incontrolada que pueden ir seguidos de impulsos que terminan en vómitos autoprovocados. La presencia o ausencia de bulimia permite diferenciar dos subtipos de AN y los pacientes bulímicos sin historia de previa de anorexia nerviosa.
- **Insatisfacción corporal (IC):** Refleja la creencia de que aquellas partes del cuerpo femenino asociadas al cambio producido por la pubertad (caderas, muslos, nalgas) son excesivamente gruesas. La IC está relacionada con la alteración de la imagen corporal, síntoma básico de la AN.
- **Inefectividad (IN):** Revela sentimientos de inadecuación, inseguridad, inutilidad y falta de control sobre la propia vida. Este concepto incluye además una autoevaluación negativa.
- **Miedo a madurar (MM):** Valora el deseo de permanecer en la seguridad de los años preadolescentes dadas las excesivas demandas de la vida adulta.
- **Perfeccionismo (P):** Indica la existencia de unas expectativas exageradas sobre los posibles logros personales y el énfasis excesivo sobre el éxito.
- **Desconfianza interpersonal (DI):** La desconfianza interpersonal refleja una aversión generalizada hacia la formación de relaciones interpersonales íntimas. Esto ha sido, también, señalado como un factor importante en el desarrollo y mantenimiento de la AN. Esta subescala

debe ser distinguida de la ideación paranoide y revela una incapacidad para formar lazos de amistad o para expresar emociones a los demás.

Bulimic Investigatory Test, Edinburgh (BITE): Test autoaplicado que consta de 33 ítems (Henderson y Freeman, 1987) Diseñado para identificar sintomatología bulímica o simplemente atracones. Se utiliza como screening para conductas bulímicas tanto en población general como a nivel clínico, siendo útil, también, para valorar la gravedad y la respuesta al tratamiento en las pacientes diagnosticadas de bulimia. Está formado por dos subescalas:

- **Escala de síntomas**: Identifica los síntomas bulímicos. Las puntuaciones entre 20 y 30 se consideran altas e indican un patrón alimentario muy desordenado con atracones, existiendo una elevada probabilidad de que el sujeto cumpla criterios para bulimia nerviosa. Las puntuaciones medias entre 10 y 19 reflejan un modo de alimentación inusual y aunque no suelen indicar un trastorno bulímico sí pueden ser indicativas de un trastorno por atracón. Por último, las puntuaciones entre 15 y 19 revelarían un grupo subclínico, bien en el inicio o bien en la fase de remisión de la bulimia nerviosa. Entre 0 y 10 se descarta que existan atracones ni ingesta compulsiva.
- **Escala de gravedad**: Cuantifica la gravedad de las conductas de purga y de los atracones basándose en su frecuencia. Se consideran clínicamente significativas las puntuaciones mayores o iguales a 5 e indican gravedad creciente las puntuaciones por encima de 10. Las puntuaciones elevadas únicamente en esta subescala darían lugar a la interpretación de que existen vómitos psicógenos o de abuso de laxantes en ausencia de atracones.

Escala de insatisfacción corporal *Body Shape Questionnaire (BSQ)*: Se deriva de una comparación entre los modelos sociales de belleza y el propio cuerpo, concluyendo con una autovaloración negativa. Representa una medida objetiva de la preocupación sobre el peso y la imagen corporal (Cooper, 1987). Puntuaciones elevadas representan una medida objetiva de la preocupación sobre ambos aspectos.

3.5.3.2 Clínica

Clinical Global Impression (CGI): El CGI proporciona una medida de resumen clínico global. Tiene en cuenta toda la información disponible, incluyendo la historia del paciente, las circunstancias psicosociales, el comportamiento, los síntomas y el impacto de los mismos en la funcionalidad (Guy, 1976).

Existen dos escalas: CGI-Gravedad y CGI-Mejoría. En este estudio, al evaluar a las pacientes en una única visita, solo medimos la gravedad en el momento basal.

El CGI-Gravedad (CGI-G) pregunta: "Teniendo en cuenta su experiencia clínica total de esta población en particular, ¿cómo de enfermo está el paciente en este momento?". Las posibles respuestas son: 1 = normal, no del todo enfermo; 2 = límite; 3 = levemente enfermos; 4 = moderadamente enfermos; 5 = marcadamente enfermo; 6 = gravemente enfermos; 7 = entre los pacientes más extremadamente enfermos.

Esta clasificación se basa en los síntomas observados y reportados, el comportamiento y la función durante la última semana, por lo que, aunque los síntomas puedan fluctuar, la puntuación debe reflejar el nivel medio de la gravedad durante los siete días.

3.5.3.3 Personalidad

Entrevista estructurada para trastornos de la personalidad según criterios DSM-IV-R (SCID II - corto): Determinar la presencia de trastornos de personalidad en la muestra según criterios operativos del DSM-IV (Spitzer, 1992).

Inventario multiaxial clínico de Millon, *Millon Clinical Multiaxial Inventory* (MCMI-II): Es un autoinforme ampliamente utilizado para el estudio de la personalidad y sus trastornos en población clínica. Basado en la teoría integradora de Millon, consta de varias escalas (Millon y Davis, 1998):

- Escalas básicas de la personalidad
 - Esquizoide: Estos pacientes se distinguen por su carencia de deseo y su incapacidad para experimentar en profundidad placer o dolor. Tienden a ser apáticos, indiferentes, distantes y asociales. Las necesidades afectivas y los sentimientos

emocionales son mínimos y el individuo funciona como un observador pasivo ajeno a las gratificaciones y afectos de las relaciones sociales, así como también a sus demandas.

- Fóbica (evitativa): Estos pacientes experimentan pocos refuerzos positivos tanto de sí mismos como de los otros, son vigilantes, permanentemente en guardia y se distancian siempre de la anticipación ansiosa de los aspectos dolorosos de la vida o el reforzamiento de experiencias negativas. Sus estrategias adaptativas reflejan el temor y la desconfianza de los demás. Mantienen una actitud de vigilancia constante por miedo a sus impulsos y el anhelo de afecto provoca una repetición del dolor y la agonía que anteriormente habían experimentado con otros. Sólo pueden protegerse a sí mismos a través de una renuncia activa. A pesar de los deseos de relación, han aprendido que es mejor negar estos sentimientos y guardar en buena medida la distancia interpersonal.
- Dependiente (sumisa): Estos individuos han aprendido no solamente a volverse hacia otros como fuente de protección y seguridad, sino que esperan pasivamente que su liderazgo les proteja. Se caracterizan por una búsqueda de relaciones en la que se puedan apoyar en otros para conseguir afecto, seguridad y consejo. La carencia en esta personalidad tanto de iniciativa como de autonomía es frecuentemente una consecuencia de la sobreprotección parental. Como consecuencia de estas experiencias, han aprendido la comodidad de adoptar un papel pasivo en las relaciones interpersonales, tras conocer qué atenciones y apoyos pueden encontrar y sometándose de buena gana a los deseos de otros a fin de mantener su afecto.
- Histriónica: Aunque se vuelven hacia los otros en igual o mayor medida que lo hacen los pasivo-dependientes, estos individuos parecen ser superficialmente bastante distintos a sus contrapuestos pasivos. Esta diferencia en el estilo manifiesto procede de la superficial y emprendedora manipulación de sucesos en los activodependientes, mediante la cual aumentan al

máximo la cantidad de atención y favores que reciben así como también evitan el desinterés o la desaprobación de los demás. Estos pacientes frecuentemente muestran una búsqueda de estimulación y afecto insaciable, e incluso indiscriminada. Sus comportamientos sociales inteligentes y frecuentemente astutos les dan la apariencia de autoconfianza y serenidad; bajo esta apariencia, sin embargo, yace una autoconfianza engañosa y una necesidad de repetidas señales de aceptación y aprobación. Elogios y afecto deben ser constantemente renovados y los buscan en cada fuente interpersonal y en cada contexto social.

- Narcisista: Estos individuos se hacen notar por sus actitudes egoístas, experimentando placer primario simplemente por permanecer pasivos, o centrados en sí mismos. Las experiencias tempranas les han enseñado a sobreestimar su propio valor; esta confianza y superioridad puede fundarse en falsas promesas; esto es, podría no estar confirmado por aspiraciones verdaderas o maduras. No obstante, presumen alegremente de que los demás reconocerán sus particularidades. A partir de aquí, mantienen un aire de autoconfianza arrogante y, aún sin intención o propósito conscientes, explotan a los demás a su antojo. Aunque los elogios de otros sean tanto de ánimo como de bienvenida, su aire esnob y de presuntuosa superioridad exige poca confirmación para el logro de la aprobación social de cada pensamiento sincero. Su sublime confianza de que las cosas saldrán bien les proporciona pocos incentivos para comprometerse en el continuo tira y afloja de la vida social.
- Antisocial: Estos individuos actúan para contrarrestar las expectativas de dolor y depreciación de otros; esto se hace mediante comportamientos ilegales dirigidos a manipular el entorno en favor de uno mismo. Su tendencia al engrandecimiento refleja el escepticismo respecto a las motivaciones de los otros, el deseo de autonomía y el deseo de venganza y recompensa ya que sienten haber sido maltratados en el pasado. Son irresponsables e impulsivos, cualidades que

juzgan justificadas, al asumir que los demás son informales y desleales. Insensibilidad y crueldad son sus únicos medios para evitar abusos y engaños.

- Agresivo-sádica: Llamados personalidades agresivas en la teoría del autor, son generalmente hostiles, acentuadamente belicosos y aparecen indiferentes o incluso muestran agrado por las consecuencias destructivas de sus comportamientos contenciosos, abusivos y brutales. Aunque muchos recubran sus tendencias más dominadoras y maléficas mediante roles y profesiones socialmente aprobadas, muestran conductas dominantes, antagónicas y con frecuencia persecutorias.
- Compulsiva: Estos individuos han sido amedrentados y forzados a aceptar las condiciones que les imponen los demás. Su conducta prudente, controlada y perfeccionista deriva de un conflicto entre la hostilidad hacia los demás y el temor a la desaprobación social. Resuelven esta ambivalencia no solamente suprimiendo el resentimiento, sino también sobreaceptándose y estableciendo elevadas exigencias sobre sí mismos y los demás. Sus disciplinadas autorrestricciones sirven para el intenso control, aunque oculto, de sentimientos opuestos, resultando en una pasividad manifiesta y pareciendo socialmente condescendientes. Detrás de este frente de decoro y restricción, sin embargo, aparecen el enfado intenso y sentimientos oposicionistas que ocasionalmente emergen si fallan los controles.
- Pasivo-agresiva: Estos individuos pugnan entre seguir los refuerzos ofrecidos por los demás y los deseados por sí mismos. Esta pugna representa una incapacidad para resolver conflictos parecidos a los del pasivo-ambivalente (compulsivo); sin embargo, los conflictos de las personalidades activas ambivalentes permanecen cerca de la conciencia e invaden la vida cotidiana. Estos pacientes se meten en discusiones y riñas interminables ya que vacilan entre la deferencia y la obediencia, y el desafío y negativismo agresivo. Su comportamiento muestra

un patrón errático de terquedad o enfado explosivo entremezclado con períodos de culpabilidad y vergüenza.

- Autodestructiva: Relacionándose con los demás de una manera obsequiosa y autosacrificada, estas personas permiten, y quizás fomentan, que los demás les exploten o se aprovechen de ellos. Centrándonos en sus aspectos más lamentables, muchos afirman que merecen ser avergonzados y humillados. Para integrar su dolor y angustia, estados que ellos experimentan como reconfortantes, recuerdan activa y repetidamente sus percances pasados y transforman otras circunstancias afortunadas en resultados potencialmente más problemáticos. Actúan de una manera modesta e intentan pasar desapercibidos, frecuentemente intensifican su déficit y se sitúan en un plano inferior o posición despreciable.
- Personalidad patológica
 - Escala S: Esquizotípica. Estas personas prefieren el aislamiento social con mínimas obligaciones y apegos personales. Inclined a ser casi autistas o cognitivamente confusos, piensan de forma tangencial y con frecuencia aparecen ensimismados y reflexivos. Las excentricidades del comportamiento son notables y estos individuos son percibidos frecuentemente por los demás como extraños o diferentes. Dependiendo de si su modelo básico ha sido el activo o el pasivo, muestran bien una cautela ansiosa e hipersensible o un desconcierto emocional y falta de afecto.
 - Escala C: Límite (Borderline). Cada una de estas personalidades límite tienen fallos estructurales, experimentando intensos estados de ánimo endógenos, con períodos recurrentes de abatimiento y apatía, frecuentemente entremezclados con períodos de enfado, inquietud o euforia. Lo que los distingue más claramente de los otros dos patrones graves -el Esquizotípico y el Paranoide- es la disregulación de sus afectos, vista más claramente en la inestabilidad y labilidad de su estado de ánimo. Además, muchos dan a conocer pensamientos recurrentes de suicidio y automutilación, aparecen hiperpreocupados por

asegurar el afecto, tienen dificultades para mantener un claro sentido de identidad y muestran una evidente ambivalencia cognitivo-afectiva con sentimientos simultáneos de rabia, amor y culpabilidad hacia los otros.

- Escala P: Paranoide. Estas personas muestran una desconfianza vigilante respecto de los demás y una defensa nerviosamente anticipada contra la decepción y las críticas. Hay una áspera irritabilidad y una tendencia a la exasperación precipitada y colérica con los demás. Frecuentemente expresan un temor a la pérdida de independencia, lo que conduce a estos pacientes a resistirse al control y a las influencias externas, mientras que los otros dos patrones graves se caracterizan bien por la inestabilidad de sus afectos (Límite) o por la disregulación de sus pensamientos (Esquizotípico). Los paranoides se distinguen por la inmutabilidad de sus sentimientos y la rigidez de sus pensamientos.
- Síndromes clínicos
 - Escala A: Ansiedad. Estos pacientes con frecuencia informan de sentimientos vagamente aprensivos o específicamente fóbicos, son típicamente tensos, indecisos e inquietos y tienden a quejarse de una gran variedad de malestares físicos, como tensión, excesiva sudoración, dolores musculares indefinidos y náuseas. Una revisión de los ítems específicos de la escala ayudará a determinar si el paciente es fóbico y, más específicamente, de una variedad "simple" o "social". Sin embargo, la mayoría muestra un estado generalizado de tensión, manifestado por una incapacidad de relajación, movimientos nerviosos y rapidez para reaccionar y sorprenderse fácilmente. Los trastornos somáticos - por ejemplo, las manos sudorosas o los trastornos estomacales - son también característicos. También se muestran notablemente excitados y tienen un sentido aprensivo de la inminencia de problemas, una hipersensibilidad a cualquier ambiente, inquietud y susceptibilidad generalizada.

- Escala H: Histeriforme (tipo Somatoforme). Aquí encontramos dificultades psicológicas expresadas a través de canales somáticos, períodos persistentes de agotamiento y abatimiento, una preocupación por la pérdida de la salud y una variedad dramática aunque inespecífica de dolores en regiones diferentes y no relacionadas del cuerpo. Algunos muestran evidencia de un trastorno primario de somatización que se manifiesta en quejas somáticas, recurrentes y múltiples, frecuentemente presentadas de una manera dramática, insidiosa o exagerada. Otros tienen una historia que puede ser mejor considerada como hipocondríaca, ya que interpretan las sensaciones o malestares físicos menores como si se tratase de un achaque serio. Si están presentes de forma objetiva verdaderas enfermedades, tienden a magnificarse a pesar de los informe médicos tranquilizadores. Normalmente las quejas somáticas pretenden llamar la atención.
- Escala N: Hipomanía. Estos pacientes evidencian períodos de alegría superficial, elevada autoestima, nerviosa sobreactividad y distraibilidad, habla acelerada, impulsividad e irritabilidad. También muestran un entusiasmo no selectivo; excesiva planificación para metas poco realistas; una invasión, incluso tiranizando y demandando más calidad en las relaciones interpersonales; disminución de las necesidades de sueño; fuga de ideas y cambios rápidos y lábiles del estado de ánimo. Las puntuaciones muy altas pueden significar procesos psicóticos, incluyendo ilusiones o alucinaciones.
- Escala D: Neurosis depresiva (Distimia). Las puntuaciones altas implican que aunque no aparezca en la vida cotidiana del paciente, se ha visto afectado por un período de dos o más años con sentimientos de desánimo o culpabilidad, una carencia de iniciativa y apatía en el comportamiento, baja autoestima y con frecuencia expresiones de inutilidad y comentarios autodesvalorativos. Durante los períodos de depresión, puede haber llantos, ideas suicidas, sentimientos pesimistas hacia el futuro, alejamiento social, apetito escaso o excesivas ganas de

comer, agotamiento crónico, pobre concentración, pérdida marcada de interés por actividades lúdicas y una disminución de la eficacia en cumplir tareas ordinarias y rutinarias de la vida. A menos que la escala "CC" (Depresión mayor) se eleve también notablemente, hay pocas probabilidades de que se evidencien aspectos de depresión psicótica. El examen detallado de los ítems específicos que comprenden las puntuaciones altas del paciente debería permitir a los clínicos discernir los aspectos particulares del estado de ánimo depresivo (por ejemplo, desesperanza o baja autoestima).

- Escala B: Abuso del alcohol. Las puntuaciones altas del paciente probablemente indican una historia de alcoholismo, habiendo hecho esfuerzos para superar esta dificultad con mínimo éxito y, como consecuencia, experimentando un malestar considerable tanto en la familia como en el entorno laboral. Lo importante en esta escala y la siguiente (Abuso de las drogas) es la oportunidad de situar el problema dentro del contexto del estilo de personalidad total de afrontamiento y de funcionamiento del paciente.
- Escala T: Abuso de las drogas. Es probable que estos pacientes hayan tenido una historia reciente o recurrente de abuso de drogas, tienden a tener dificultad para reprimir los impulsos o mantenerlos dentro de límites sociales convencionales y muestran una incapacidad para manejar las consecuencias personales de estos comportamientos. Esta escala está compuesta de muchos ítems indirectos y sutiles, como la escala de Abuso del alcohol, y puede ser útil para identificar sujetos con problemas de abuso de las drogas que no están dispuestos a admitir su problema.
- Síndromes clínicos graves
 - Escala SS: Pensamiento psicótico. Estos pacientes se clasifican de forma habitual como esquizofrénicos, psicosis reactiva breve o esquizofreniformes dependiendo de la extensión y curso del problema. Pueden mostrar periódicamente un comportamiento

incongruente, desorganizado o regresivo, apareciendo con frecuencia confusos y desorientados y ocasionalmente mostrando afectos inapropiados, alucinaciones dispersas y delirios no sistemáticos. El pensamiento puede ser fragmentado o extraño. Los sentimientos pueden embotarse y existir una sensación profunda de estar aislados e incomprendidos por los demás. Pueden ser retraídos y estar apartados o mostrarse con un comportamiento sigiloso o vigilante.

- Escala CC: Depresión mayor. Estos pacientes son habitualmente incapaces de funcionar en un ambiente normal, se deprimen gravemente y expresan temor hacia el futuro, ideas suicidas y un sentimiento de resignación. Algunos exhiben un marcado enlentecimiento motor, mientras que otros muestran una cualidad agitada, paseando continuamente y lamentando su estado triste. Varios procesos somáticos se perturban con frecuencia durante este periodo -son notables la disminución del apetito, agotamiento, ganancia o pérdida de peso, insomnio, o despertar precoz. Son comunes los problemas de concentración, así como sentimientos de inutilidad o culpabilidad. Se evidencian con frecuencia repetidas aprensiones e ideas obsesivas. Dependiendo del estilo de personalidad subyacente, puede haber un patrón tímido, introvertido y apartado, caracterizado por una inmovilidad perezosa, o un tono irritable, quejumbroso y lacrimógeno.
- Escala PP: Trastorno delirante. Estos pacientes, con frecuencia considerados paranoides agudos, pueden llegar a ser ocasionalmente beligerantes, experimentando delirios irracionales pero interconectados de naturaleza celotípica, persecutoria o de grandeza. Dependiendo de la constelación de otros síndromes concurrentes, puede haber claros signos de trastornos del pensamiento e ideas de referencia. El estado de ánimo es habitualmente hostil y expresan sentimientos de estar sobrecogidos y maltratados. Son típicamente concomitantes una

tensión persistente, sospechas, vigilancia y alerta ante la posible traición.

Inventario de personalidad NEO Revisado (NEO PI-R): Consta de 240 elementos a los que se responde en una escala Likert de cinco opciones y permite la evaluación de cinco factores principales (McRae, 1992):

- **Neuroticismo:** Identifica a las personas que son propensas a padecer trastornos psicológicos.
 - Ansiedad: Nivel de ansiedad flotante.
 - Hostilidad: Tendencia a experimentar ira y estados relacionados, tales como la frustración y la amargura.
 - Depresión: Tendencia a experimentar sentimientos de culpa, tristeza, abatimiento y soledad.
 - Autoconciencia: Timidez o ansiedad social.
 - Impulsividad: Tendencia a actuar sobre los antojos e insta en lugar de frenar en y retrasar la gratificación.
 - Vulnerabilidad: Susceptibilidad al estrés en general.
- **Extraversión:** Cantidad e intensidad de energía dirigida hacia el exterior en el mundo social.
 - Calor: Interés y amabilidad hacia los demás.
 - Gregarismo: Preferencia por la compañía de los demás.
 - Asertividad: Ascenso social y contundencia de expresión.
 - Actividad: Ritmo de vida.
 - Búsqueda de emoción: Necesidad de estimulación ambiental.
 - Emociones positivas: Tendencia a experimentar emociones positivas.
- **Apertura:** la búsqueda activa y la apreciación de las experiencias por su propio bien.
 - Fantasía: Receptividad al mundo interior de la imaginación.
 - Estética: Apreciación del arte y la belleza.
 - Sentimientos: Apertura a sentimientos y emociones.
 - Acciones: Apertura a nuevas experiencias a nivel práctico.
 - Ideas: Curiosidad intelectual.

- Valores: Disposición a volver a examinar los valores propios y los de las figuras de autoridad.
- Amabilidad: Los tipos de interacciones que un individuo prefiere, desde la compasión hasta la rigidez mental.
 - Confianza: La creencia en la sinceridad y las buenas intenciones de los demás.
 - Sinceridad: La franqueza en la expresión.
 - Altruismo: Preocupación activa por el bienestar de los demás.
 - Cumplimiento: Respuesta a los conflictos interpersonales.
 - Modestia: Tendencia a restar importancia a los propios logros y ser humilde.
 - Licitación de miras: Actitud de simpatía por los demás.
- Responsabilidad: Grado de organización, persistencia, control y motivación en el comportamiento dirigido hacia un objetivo.
 - Competencia: La creencia en la propia autoeficacia.
 - Orden: Organización personal.
 - Sentido del deber: El énfasis puesto en la importancia de cumplir con las obligaciones morales.
 - Esfuerzo por el logro: Necesidad de logro personal y sentido de la orientación
 - Autodisciplina: Capacidad para comenzar las tareas y seguir hasta el final a pesar del aburrimiento o de las distracciones.
 - Deliberación: Tendencia a pensar las cosas antes de actuar o hablar.

3.5.3.4 Impulsividad

Escala de impulsividad de Barratt: Valora fundamentalmente la tendencia a las conductas irreflexivas, a las respuestas rápidas y a la acción, definiendo con ello el rasgo impulsivo de la personalidad. Consta de tres subescalas que diferencian la impulsividad cognitiva, la motora y la no planeada (Barrat, 1972).

- La subescala “no planeada” mide la incapacidad de una persona para proyectarse en el futuro, así como una falta de orientación en el momento presente. Esta subescala mide el esmero (*attention to detail*).
- La subescala motora se centra en la impulsividad motora o la tendencia a pasar al acto sin pensar previamente en las consecuencias.
- La subescala cognitiva mide la impulsividad atencional o la capacidad para concentrarse en una determinada tarea. Esta subescala tiene en cuenta las habilidades de afrontamiento del encuestado.

No existe punto de corte propuesto. En varios estudios se sugiere utilizar como punto de corte la mediana de la distribución.

Escala de autocontrol de la Universidad de Columbia: Orientada principalmente a la detección de la tendencia al descontrol y de la inconstancia en las tareas y metas personales. Las puntuaciones son inversas al autocontrol, es decir, las puntuaciones más altas se corresponden con una mayor impulsividad y con una menor capacidad de autocontrol.

Escala de impulsividad del Karolinska: Dirigida a evaluar la impulsividad como rasgo estable de la personalidad (Schalling, 1977). El test de la personalidad de Karolinska consta de 135 ítems, agrupados en 15 escalas diferentes, de la que utilizamos la de impulsividad. Cada elemento se da como una declaración con un formato de respuesta de cuatro puntos, que van desde “no se aplica en absoluto” a “aplica completamente”.

3.5.3.5 Afrontamiento

Inventario de Afrontamiento (COPE): Evalúa diversas estrategias de afrontamiento frente al estrés (Carver, 1989; Crespo, 1997). Está compuesto por 60

ítems que se agrupan en diversas subescalas que hacen referencia a diferentes métodos de afrontamiento:

- Búsqueda de apoyo social
- Religión
- Humor
- Consumo de alcohol o drogas
- Planificación y afrontamiento activo
- Abandono de los esfuerzos de afrontamiento
- Centrarse en emociones y desahogarse
- Aceptación
- Negación
- Refrenar el afrontamiento
- Concentrar esfuerzos para solucionar la situación
- Crecimiento personal
- Reinterpretación positiva
- Actividades distractoras de la situación
- Evasión

3.5.3.6 Antecedentes traumáticos

Cuestionario de Traumas Infantiles de Bernstein (TI): Valora el maltrato infantil (definido como anterior a los 18 años) en cinco áreas: abuso emocional, abuso físico, abuso sexual, negligencia emocional y negligencia física. Escala de 25 ítems, con cinco opciones posibles de respuesta (Bernstein, 1994). Subdivisión en dos escalas:

- Trauma sexual:(ítems 18, 19 y 20)-puntuación máxima =15
 - 0-4: no trauma

- 5-9: trauma sexual leve
- 10-15: trauma sexual grave
- Trauma general: Puntuación máxima 110.

Cuestionario de antecedentes traumáticos de Green (CAT): Recoge un amplio grupo de eventos que pueden ser considerados potencialmente traumáticos en tres apartados: situaciones relacionadas con delitos, catástrofes generales y traumas y experiencias físicas y sexuales (Green, 1996). Cuestionario de 24 ítems, con opción de respuesta dicotómica, dividido en tres subescalas:

- Situaciones relacionadas con delitos
- Catástrofes generales y traumas
- Experiencias físicas y sexuales

Entrevista de Antecedentes traumáticos (EAT): Escala de nueve ítems.

Cuestionario para experiencias traumáticas-TQ: Consta de un total de 44 ítems que se agrupan en tres partes:

- Listado de experiencias traumáticas
- Acontecimiento traumático que más preocupa actualmente
- Listado de síntomas

Los ítems son de respuesta dicotómica y el marco de referencia temporal es muy amplio: cualquier momento después del acontecimiento traumático. No existen puntos de corte y se asume que, a mayor puntuación, mayor gravedad (Davidson, 1990).

THS (Trauma History Screen): Listado de 15 eventos traumáticos, con opción de respuesta dicotómica. Examina 11 eventos y un evento en general, incluyendo trauma militar, asalto sexual, y los desastres naturales. Para cada caso, se pide a los encuestados que indiquen si se ha producido el evento y el número de veces que algo sucedió (Carlson, 2011).

3.5.3.7 Vínculo con los padres

Instrumento de vínculo con los padres, Bonding Parental Instrument (PBI):

Dos escalas denominadas como “cuidado” y “sobreprotección” miden los estilos parentales fundamentales percibidos por el paciente. La medida es retroactiva, lo que significa que los mayores de 16 años completan la escala de la forma en que recuerdan a sus padres durante sus primeros 16 años de vida. Se completa tanto para las madres como para los padres por separado (Parker, 1979).

3.5.3.8 Neuropsicología

Una neuropsicóloga adscrita al proyecto, con amplia experiencia en el uso de estos tests, administró varias pruebas neuropsicológicas a las pacientes, entre las que se encontraron:

The Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT): es un test que se utiliza para evaluar la capacidad de aprendizaje y la memoria verbal. Se evalúan tanto la capacidad de evocación, como la capacidad de fijación y retención, además de coordinar las condiciones de codificación y evocación (Tulving, 1973). El test original fue diseñado en los años setenta con el nombre de *Selective Reminding Test (SRT)* (Buschke, 1973). El FCSRT3 fue presentado como una mejora del anterior, al introducir un control del procesamiento cognitivo y fomentar el procesamiento semántico durante el aprendizaje (Palomo, 2013).

Se realizaron tres ensayos de recuerdo inmediato libre, cada uno seguido de un recuerdo facilitado, y además un recuerdo diferido a los treinta minutos, también de forma libre y posteriormente facilitado. A cada participante se le presentaron sucesivamente cuatro tarjetas con cuatro palabras cada una. Cada palabra pertenecía a una categoría semántica diferente; el sujeto debía leer en voz alta cada palabra y posteriormente identificar cada una de ellas por la categoría semántica que le

proporcionaba el examinador (clave semántica). Después de la correcta identificación de los dieciséis ítems se realizó una tarea de interferencia no semántica (contar hacia atrás de tres en tres) durante veinte segundos. A continuación, el participante debía evocar de forma libre las palabras que recordaba, en cualquier orden, dentro de los noventa segundos disponibles para ello. La tarea se interrumpía si el sujeto no recordaba ninguna palabra durante quince segundos. Tras este recuerdo libre se ofrecía la clave semántica proporcionada previamente pero solo para aquellas palabras que el sujeto no recordaba espontáneamente. Este procedimiento se repitió tres veces. En los dos primeros ensayos, si el sujeto no evocaba la palabra con la facilitación semántica, la neuropsicóloga recordaba la palabra.

A los treinta min se llevó a cabo el ensayo de recuerdo diferido y también se ofrecía facilitación si no había evocación espontánea. Las variables estudiadas fueron: *a)* recuerdo libre, *b)* recuerdo libre total, *c)* recuerdo total (suma del recuerdo libre total y el recuerdo facilitado total, *d)* recuerdo diferido libre, *e)* recuerdo diferido total (suma del recuerdo diferido libre y del recuerdo diferido facilitado).

FAS Fluency test (Fluidez fonológica verbal): Se pidió a las participantes que nombraran tantas palabras como pudieran y que comenzaran por las letras "F", "A", y "S" durante sesenta segundos para cada letra. En esta prueba se deben evitar los números y los nombres propios. Este test se diseñó por Borkowski, Benton y Spreen en la década de los sesenta (Borkowski, Benton y Spreen, 1967). Durante el tiempo de la prueba, se registra el número total de elementos correctos. Los resultados de la prueba de FAS se calcularon para el número de palabras generada con cada letra, es decir, F, A, S, y la suma de las puntuaciones de las tres. También se pidió a las pacientes que evocaran durante ese mismo tiempo todos los nombres de una categoría semántica posible (animales).

Test de Stroop: El efecto Stroop, originalmente descrito por su descubridor, John R. Stroop, en 1935, se refiere a la interferencia que se produce en el sujeto cuando realiza una prueba en la que debe indicar el color con la que está escrita una palabra, que no coincide habitualmente con su significado. Esta prueba precisa la ejecución en un proceso controlado de una tarea novedosa, mientras se debe impedir la intrusión de un proceso automático. Es decir, es como se llama a una clase de interferencia semántica producida como consecuencia de nuestra automaticidad en la lectura.

Test Symbol Digit Modality (TSDM): esta prueba mide la capacidad para emparejar símbolos abstractos con números específicos durante un tiempo específico (Smith, 1968). Requiere elementos de atención, procesamiento visual de la percepción, memoria de trabajo y velocidad psicomotora.

Trail Making Test (TMT): mide la atención visual y la capacidad para cambiar de tarea. Se compone de dos partes en las que el sujeto es instruido para conectar una serie de veinticinco puntos lo más rápido posible, manteniendo la precisión. Proporciona información acerca de la velocidad de búsqueda visual, la exploración, la velocidad de procesamiento, la flexibilidad mental, así como la función ejecutiva (Reitan, 1958).

Test Letter-Number Sequencing (TLNS): utilizado para evaluar el rendimiento en la memoria de trabajo verbal. Los participantes se leen una serie de letras y números, y se les pide que reciten en orden ascendente, tanto los números como las letras. Se sigue de una secuencia control en la que se pide a los participantes que repitan la secuencia de letras y números en el orden presentado.

3.5.4 Determinación de marcadores inflamatorios en sangre

3.5.4.1 Extracción de sangre

Todas las muestras de sangre (10 ml) se tomaron por punción venosa en tubos heparinizados aproximadamente entre las 08:00 y las 9:00 a.m. tras el ayuno de los sujetos durante la noche. Previamente, se había pedido a las pacientes que estuvieran en tratamiento farmacológico, que lo suspendieran en las dos semanas previas a la extracción. Esta decisión se tomó de manera conjunta con su psiquiatra de referencia y siempre en el momento óptimo en el que las condiciones clínicas permitieran un descenso gradual primero y una posterior retirada completa de la medicación.

El plasma se obtuvo por centrifugación a 1800 rpm durante 10 min a 4° C inmediatamente después de la recogida de muestras. Todas las muestras de plasma se almacenaron a -80° C hasta su análisis.

Las determinaciones de los factores de transcripción, sus subunidades inhibidoras y receptores nucleares se llevaron a cabo en los extractos citosólicos y/o en los extractos de los receptores nucleares para las células mononucleares en sangre periférica (CMSP). Para la preparación de la fracción citosólica y los extractos nucleares, se utilizó un procedimiento modificado basado en Schreiber (Schreiber, 1989).

3.5.4.2 Determinaciones bioquímicas

Se midieron diversos marcadores de la inflamación.

3.5.4.2.1 Isoformas inducibles de enzimas inflamatorias

Son la óxido nítrico sintasa (isoforma inducible) (iNOS) y la ciclooxygenasa (COX-2), así como los marcadores solubles de su actividad: nitritos y la prostaglandina E2 (PGE2) respectivamente.

El óxido nítrico (NO) es una molécula gaseosa sintetizada a partir de L-arginina por la enzima óxido nítrico sintasa. Actúa como un neurotransmisor y es un componente de las vías de señalización que operan entre los vasos sanguíneos cerebrales, las neuronas y las células gliales (Garry, 2015). La isoforma inducible (iNOS) se expresa en los macrófagos, las células gliales y las células tumorales en respuesta a las citoquinas pro-inflamatorias y a las endotoxinas (Marletta, 1988) y a diferencia de las otras isoformas (eNOS y nNOS) únicamente se expresa cuando es inducida por citoquinas u otros agentes. Se ha pensado que el NO derivado de la iNOS es responsable de algunas de las acciones neurotóxicas tras una lesión cerebral. El equilibrio entre la neurotoxicidad y la neuroprotección de este NO depende de múltiples factores (Garry, 2015).

Las prostaglandinas son productos de la ciclooxigenasa (COX). La COX-1 se expresa constitutivamente en una variedad de células y tejidos. La otra isoforma, la COX-2, es el producto de un gen de respuesta temprana inmediata en las células inflamatorias. La expresión de COX-2 es inducida por endotoxinas o citoquinas, incluyendo la IL-1 y el TNF α . En el cerebro, la COX-2 puede expresarse constitutivamente y está considerado como la isoforma predominante; su expresión basal parece estar regulada por la actividad sináptica en el cerebro en desarrollo y adulto. En el SNC, las prostaglandinas generadas por la COX-1 y COX-2 están involucradas en la regulación de la actividad del eje HPA por los neurotransmisores y otros neuropéptidos (Gądek-Michalska, 2013).

De forma general, el estrés agudo puede afectar a la función de la COX y de la iNOS en las estructuras cerebrales implicadas en la regulación del eje HPA (Cragolini, 2006).

También se midió el factor de transcripción nuclear κ B (NF κ B), mecanismo intracelular que controla la expresión de iNOS y de COX-2.

3.5.4.2.2 Factor nuclear *alpha* potenciador de las cadenas ligeras *kappa* de las células B inhibidas (I κ B α)

La activación del factor nuclear factor de transcripción kappa B (NF κ B) representa un marcador temprano del estrés celular en numerosos tejidos incluyendo el cerebro. La activación post-lesional de NF κ B desencadena un programa de crecimiento permisivo que contribuye a la inflamación neural del tejido, la formación de cicatrices y a la expresión de inhibidores del crecimiento axonal. La inhibición del mismo, por el factor nuclear alpha (I κ B α) mejora significativamente la recuperación funcional y promueve la regeneración axonal en el SNC maduro (Engelmann, 2014).

3.5.4.2.3 Subunidad $\alpha 7$ del receptor nicotínico ($\alpha 7$ nAChR)

Los receptores nicotínicos neuronales consisten en canales iónicos que se activan por la acetilcolina, la nicotina y compuestos químicos similares. En general, la nicotina y otros agonistas parecen suprimir el apetito a través de un sistema complejo, interactuando vías centrales, particularmente localizadas en el hipotálamo, que juega un papel fundamental en el balance energético (McFadden, 2014). Ello resulta en un aumento de la inhibición general de los circuitos del apetito, lo que disminuye la ingesta de comida (Jo, 2002). También ha sido implicado en el control de los mecanismos inflamatorios mediados por NF κ B en diferentes entornos experimentales (Altavilla, 2006).

3.5.4.2.4 Marcadores solubles del estado de oxidativo y nitrosativo

Las sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) como un índice de la peroxidación lipídica. Basado en la reacción de malondialdehído (MDA) y ácido tiobarbitúrico (TBA) a alta temperatura (95° C) y condiciones ácidas.

3.5.4.2.5 Citoquinas pro-inflamatorias

Las citoquinas son mediadores bioactivos solubles liberados por varias células tanto a nivel periférico (macrófagos y linfocitos) como central (astrocitos y microglía). Incluyen interleuquinas, interferones, factores de necrosis tumoral, quemoquinas y factores de crecimiento (Allan, 2003). Las citoquinas pueden influir respuestas fisiológicas en el SNC, como son: el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (Katsuura, 1998), la temperatura corporal (Dascombe, 1989), la nocicepción (Watkins, 1994), la ingesta de alimentos y líquidos (Plata-Salaman, 1994) y la actividad exploratoria (Bluthé, 1997).

La Interleuquina 1 β (IL-1 β) es una citoquina pro-inflamatoria que actúa como un importante mediador de la neurodegeneración. Se libera a partir de las células gliales e induce la liberación de factores de crecimiento, reducción de la liberación de glutamato, modulación de las respuestas neuronales a N-metil-D-aspartato (NMDA) y glicina, potencia los efectos del ácido gamma-aminobutírico (GABA) y aumenta la liberación de iNOS (García-Bueno, 2008). Contribuye, además, a potenciar la inflamación mediante la liberación de otras citoquinas. Son numerosos los estudios que han visto que la exposición a estresores agudos aumenta la expresión de IL-1 β en el SNC, siendo el hipotálamo el principal lugar en el que los cambios se observan (Suzuki, 1997; Nguyen 1998, Maier, 1999, Deak, 2003), con efectos que pueden ser comportamentales, neuroendocrinos o tener implicaciones clínicas relevantes.

El Factor de Necrosis Tumoral *alpha* (TNF α) es uno de los mediadores centrales de la inflamación tisular y ha sido implicado en la patogénesis de algunas situaciones neurológicas debido a que su producción aumenta en el SNC tras el daño secundario a lesión traumática, isquemia, infecciones o enfermedades que implican degeneración del tejido cerebral (Wang, 2002). La actividad de TNF α es pro-inflamatoria durante la fase aguda de los procesos inflamatorios del SNC, pero inmunosupresora durante la fase crónica (Lucas, 2006), aunque desempeña un papel clave en la persistencia del daño celular tras la exposición repetida al estrés (Munhoz, 2004). Se sintetiza en macrófagos, astrocitos y en la microglía.

3.5.4.2.6 Receptor gamma activado por el proliferador peroxisomal (PPARC)

Un factor de transcripción que inhibe la expresión génica y la síntesis de mediadores inflamatorios.

3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Las variables cualitativas se expresaron mediante su distribución de frecuencias y las variables cuantitativas por su media \pm desviación estándar (DS). Posteriormente se utilizó el test de Kolmogórov-Smirnov (prueba K-S) para determinar la distribución.

Para la comparación entre grupos de variables cuantitativas, se utilizó la prueba t de Student o prueba no paramétrica de U Mann-Whitney. En el caso de variables cualitativas, la comparación entre grupos se evaluó mediante el test de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher (en caso de que más del 25% de los valores esperados fueran menos de 5). Para examinar las diferencias entre el grupo de controles, el grupo de AN y el grupo de BN y las diferencias en diferentes ítems entre la presencia de trauma sexual leve, grave o ausencia del mismo, se realizaron análisis mediante ANOVA. Se

realizó un modelo de regresión lineal multivariante para identificar los factores que podrían estar interviniendo en los niveles de parámetros biológicos. Por último, se evaluó la bondad de algunos marcadores mediante el área bajo la curva.

Para todas estas pruebas, el nivel de significación aceptado fue del 5%. El proceso y análisis de los datos se realizó a través del paquete estadístico SPSS versión 18.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL, EE.UU.).

4. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

La participación en el estudio fue completamente voluntaria, previa firma de consentimiento informado escrito y no estuvo relacionada con la provisión de recursos terapéuticos extraordinarios, así como tampoco con la obtención de beneficios adicionales.

Los datos obtenidos fueron confidenciales y para uso exclusivo del estudio. El proyecto se ajustó en todo momento a la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal vigente en la jurisdicción española y recibió el dictamen favorable del Comité de Ética del Hospital.

Este estudio fue financiado a través de una subvención concedida a la Dra. Marina Díaz-Marsá, de la Red de Investigación Biomédica en Salud Mental (CIBERSAM) y de una subvención del Instituto Carlos III de España (FIS-11-0725 y FIS 10-0123).

4.1 RECURSOS MATERIALES DISPONIBLES

Todo el estudio se desarrolló en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínico Universitario San Carlos.

Se dispuso de las instalaciones y del personal facultativo y de enfermería de la Unidad de Trastornos de la Conducta Alimentaria, dentro del Instituto de Psiquiatría, donde se realizaron las pruebas clínicas y de evaluación de los pacientes.

Se dispuso, así mismo, de las instalaciones de la Unidad de Investigación del Instituto de Psiquiatría para la elaboración de bases de datos y análisis de resultados y de los laboratorios del Departamento de Farmacología de la Universidad Complutense de Madrid.

5. RESULTADOS

5.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

La muestra final estuvo compuesta por un total de cincuenta y siete pacientes y veinticuatro controles, de los cuales el 100% fueron mujeres.

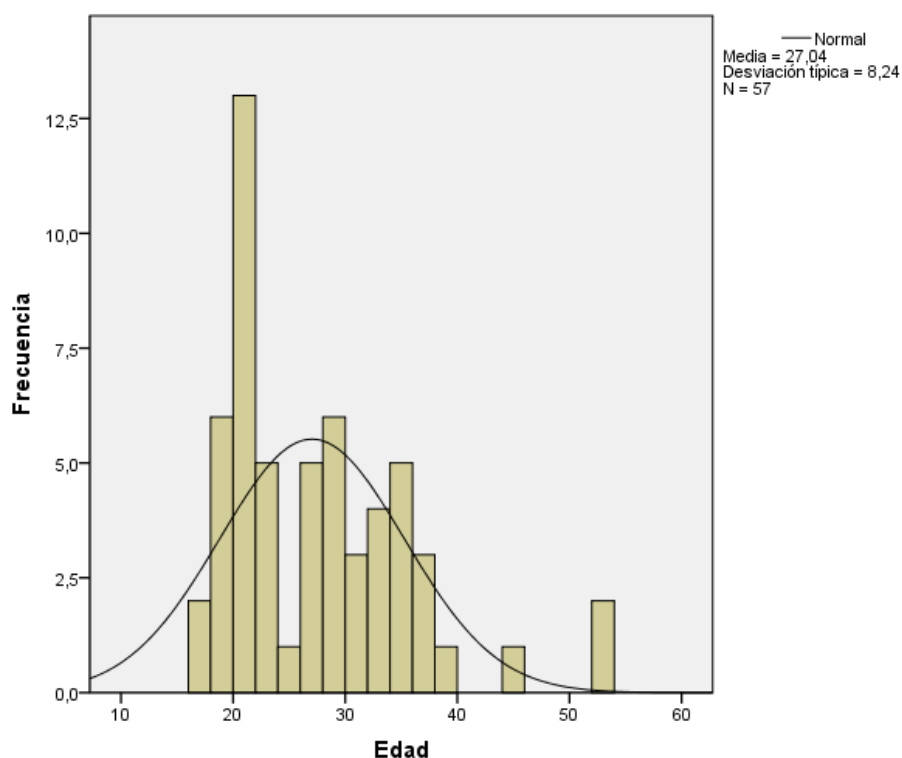
5.1.1 Edad

La edad media de las pacientes fue de: 27,04 años DS \pm 8,24 (27,07 años DS \pm 7,85 para AN y 27,00 años \pm 8,77 para BN).

Tabla 1.1 Edad de los pacientes

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Típ.
Edad	17	53	27,04	8,24

Gráfico 1.1 Frecuencia de las edades de la muestra



La edad media de los controles fue de 27,08 años $DS \pm 4,83$.

Tabla 1.2 Edad de los controles

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Típ.
Edad	22	44	27,08	4,827

Gráfico 1.2 Frecuencia de las edades de los controles

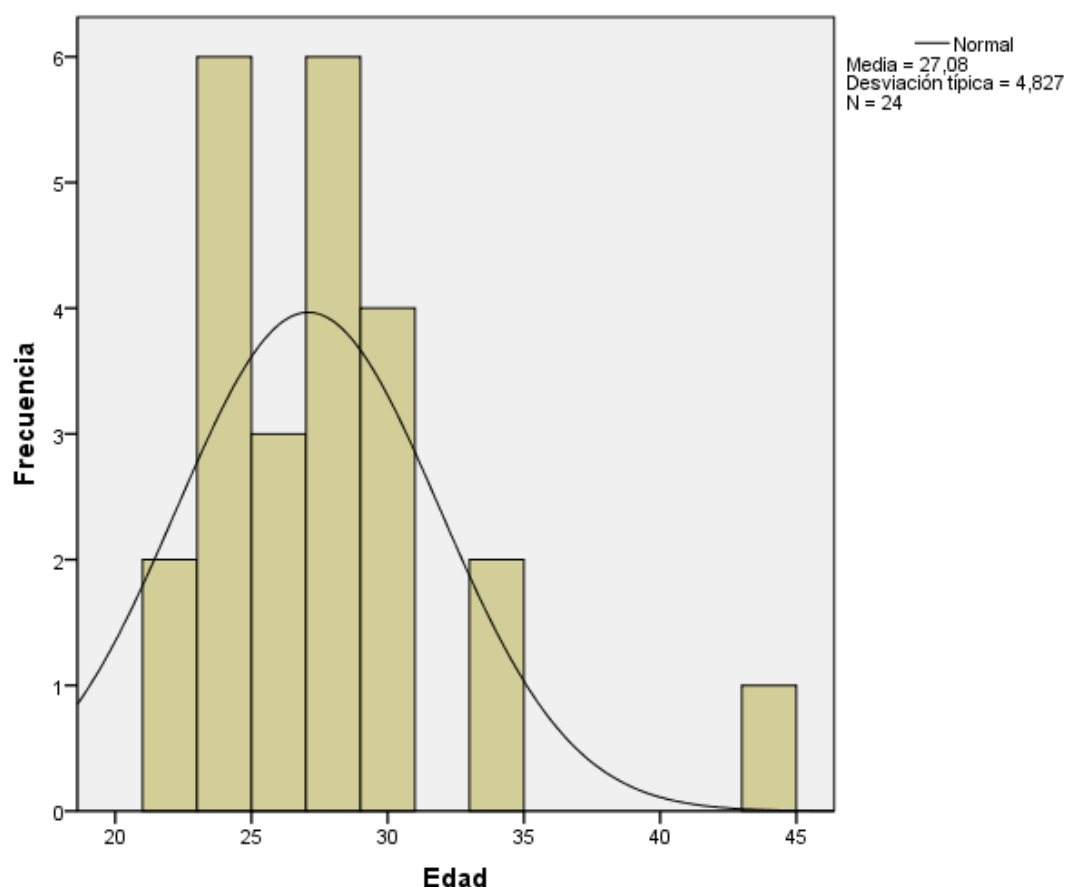
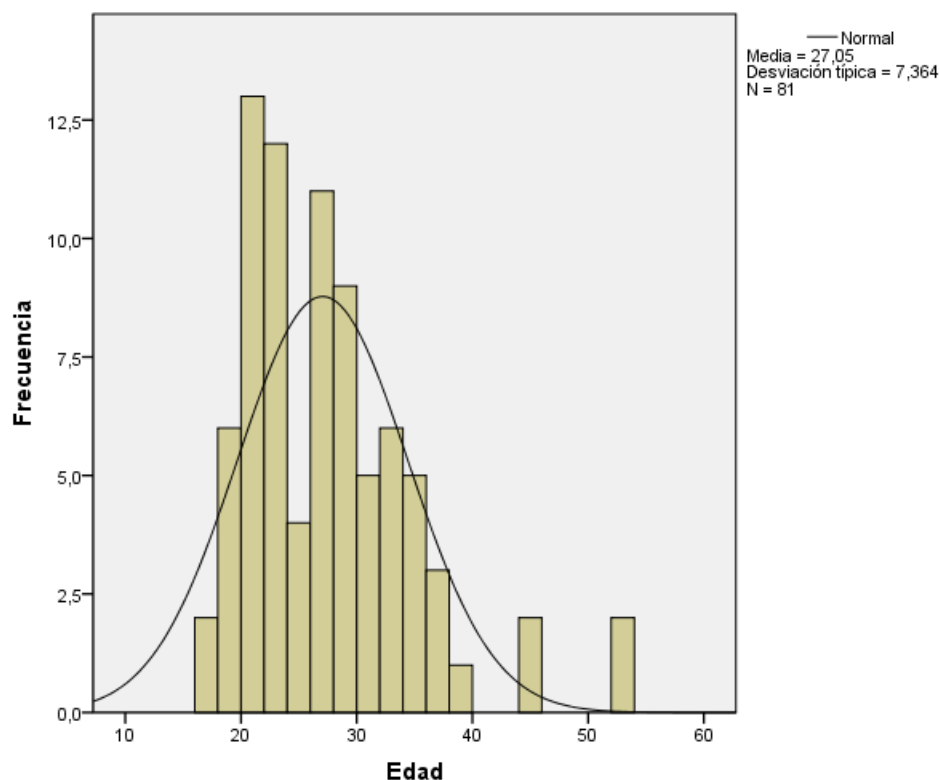


Tabla 1.3 Edad de toda la muestra

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Típ.
Edad	17	53	27,05	7,364

Gráfico 1.3 Frecuencia de todas las edades de la muestra



5.1.2 Diagnóstico

Diagnóstico Principal

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	TCA ANR	17	29,8	29,8	29,8
	TCA ANCP	12	21,1	21,1	50,9
	TCA BN	24	42,1	42,1	93,0
	TPA	4	7,0	7,0	100,0
	Total	57	100,0	100,0	

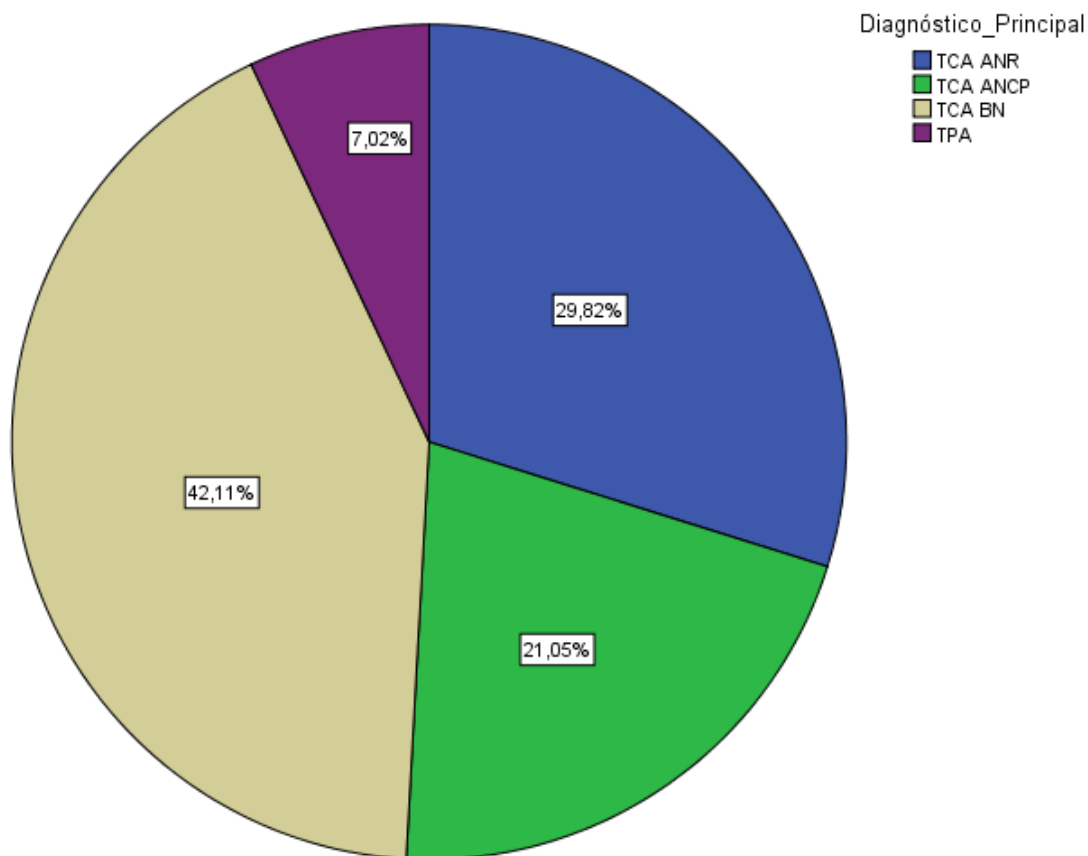
TCA ANR: Trastorno de la conducta alimentaria tipo anorexia nerviosa restrictiva

TCA ANCP: Trastorno de la conducta alimentaria tipo anorexia nerviosa compulsivo/purgativa.

TCA BN: Trastorno de la conducta alimentaria tipo bulimia nerviosa

TPA: Trastorno por atracón

Gráfico 1.4 Frecuencia en los diagnósticos según el diagnóstico principal



En el grupo de pacientes, se optó por hacer una división dicotómica en los diagnósticos que permitiera, por una parte facilitar el análisis y, por otra, establecer la diferencia que se aprecia en la práctica clínica entre los trastornos de la conducta alimentaria de tipo restrictivo (TCA ANR) y los de tipo compulsivo (TCA BN, TPA).

Esta división no es arbitraria, y corresponde a la que se observa diariamente entre pacientes que presentan restricciones en la ingesta de comida, con un modo de funcionar en el mundo, una personalidad y unas características clínicas que ya han sido descritas en los capítulos previos y las pacientes con mayor impulsividad y, por lo tanto, atracones y medidas compensatorias, con otras características.

Tabla 1.4 Frecuencia de diagnósticos

		Diagnóstico			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	TCA AN	29	35,8	35,8	35,8
	TCA BN	28	34,6	34,6	70,4
	CONTROL	24	29,6	29,6	100,0
	Total	81	100,0	100,0	

TCA AN: Trastorno de la conducta alimentaria tipo anorexia nerviosa

TCA BN: Trastorno de la conducta alimentaria tipo bulimia nerviosa

Gráfico 1.5 Frecuencia en los diagnósticos

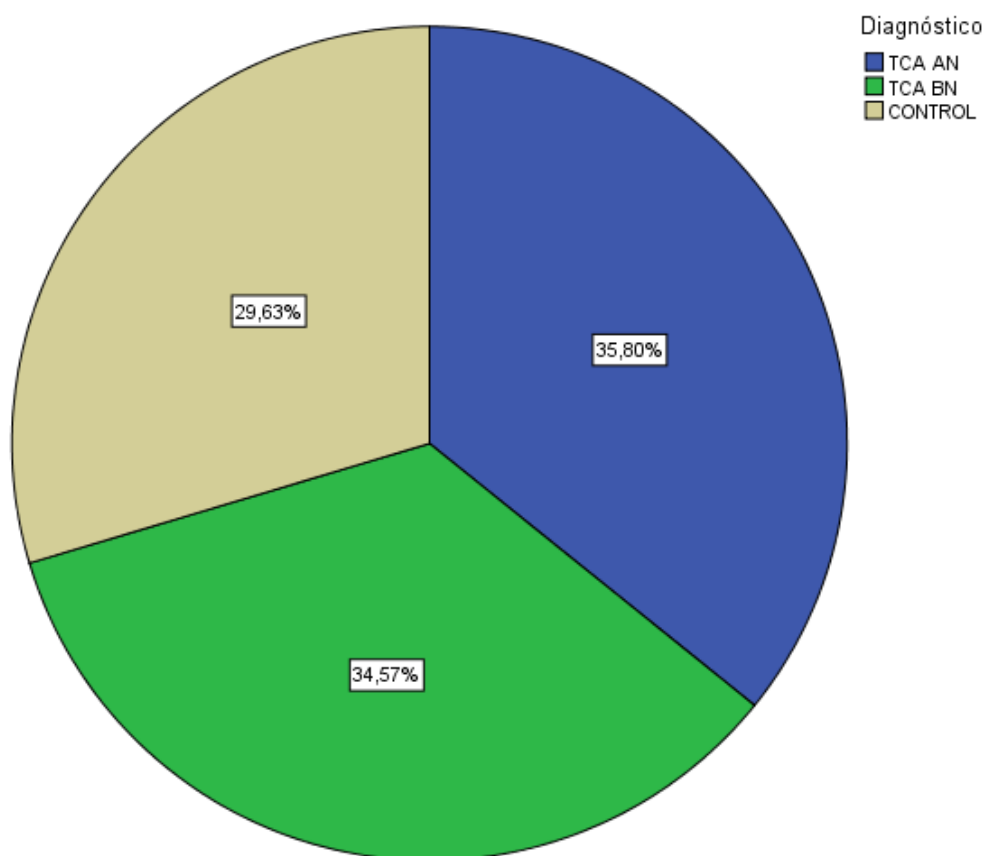
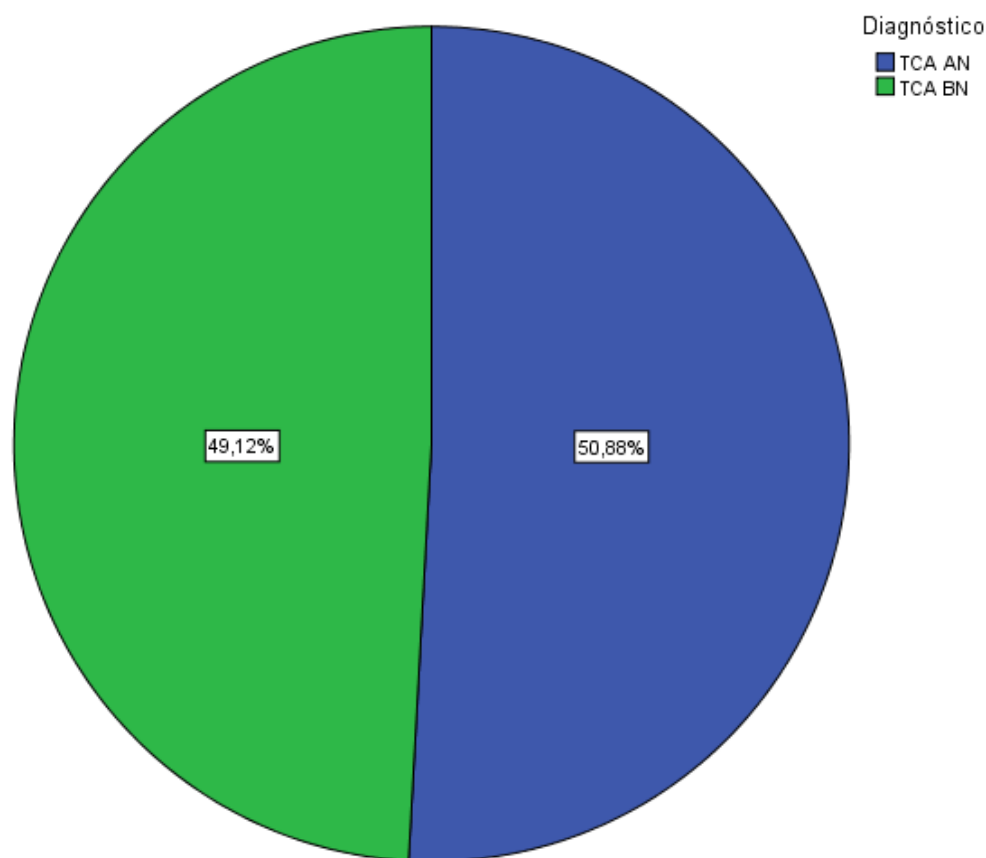


Gráfico 1.6 Frecuencia en los diagnósticos de los pacientes



5.1.3 Edad de inicio

La edad media de inicio para el grupo de pacientes con TCA AN fue de 18,90 años $DS \pm 3,86$, con un tiempo de evolución de 7,69 años $DS \pm 6,72$. Para el grupo de TCA BN, la edad media de inicio resultó ser de 22,43 años $DS \pm 6,80$ y el tiempo de evolución de 4,57 años $DS \pm 4,32$.

Tabla 1.5 Edad de inicio y tiempo de evolución de la enfermedad en las pacientes

Diagnóstico		Media	Desviación típ.
Edad de inicio	TCA AN	18,90	3,86
	TCA BN	22,43	6,80
Tiempo de Evolución	TCA AN	7,69	6,72
	TCA BN	4,57	4,32

Gráfico 1.7 Frecuencia en la edad de inicio

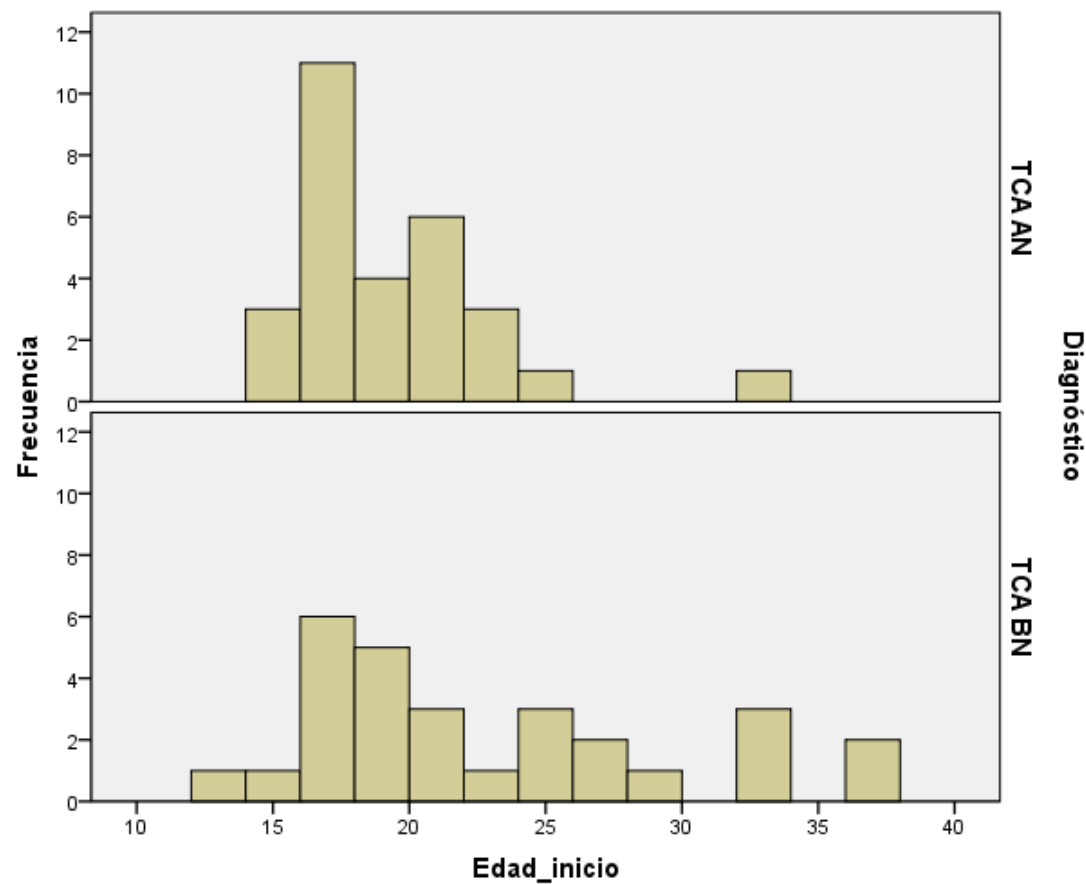
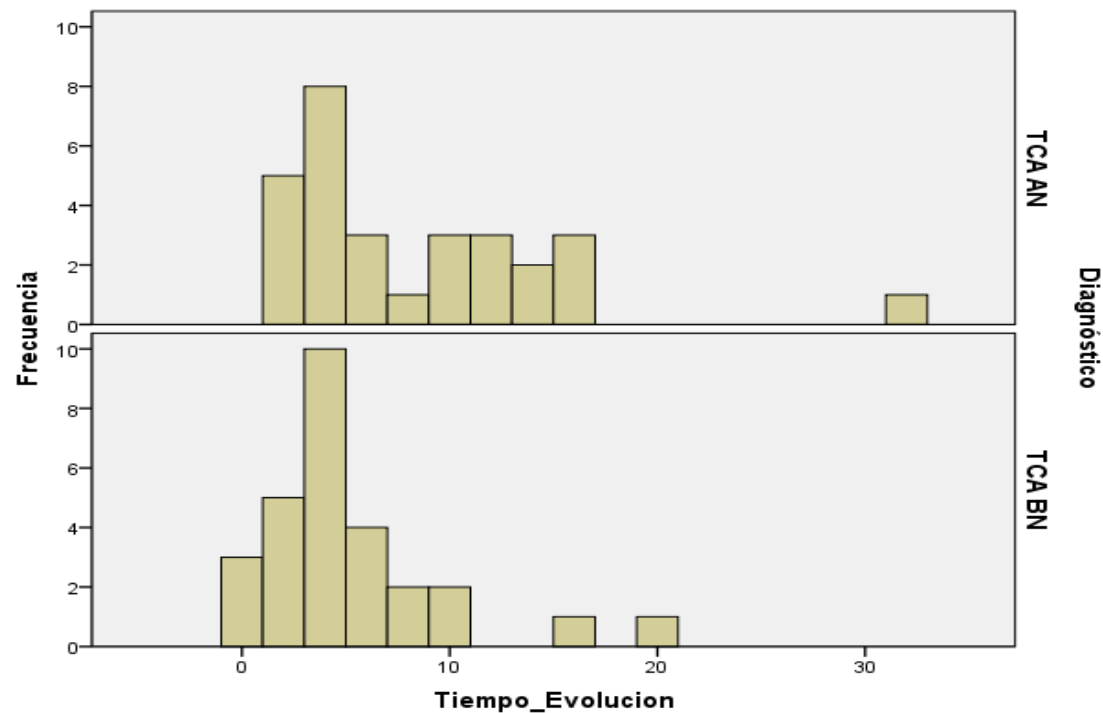


Gráfico 1.8 Frecuencia en el tiempo de evolución



5.1.4 Peso, talla

La talla media para el grupo de pacientes con TCA AN fue de 1,63 m $DS \pm 0,05$; siendo el peso medio de 49,81 kg $DS \pm 6,44$. La talla media para las pacientes con TCA BN fue de 1,62m $DS \pm 0,69$ y el peso medio de 62,00kg $DS \pm 19,19$.

Gráfico 1.9 Frecuencia en la talla

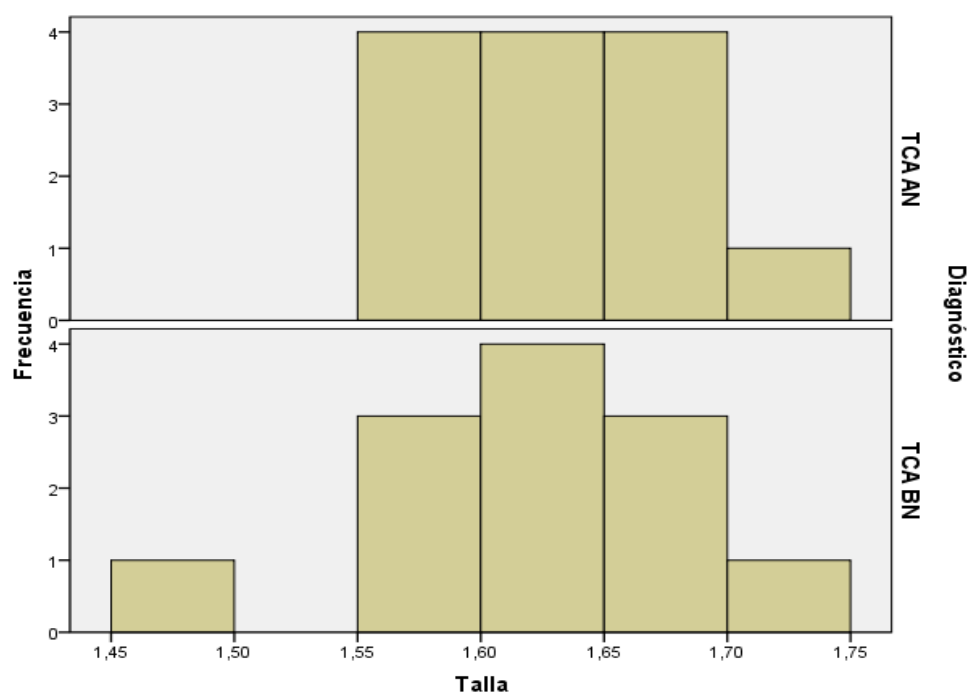
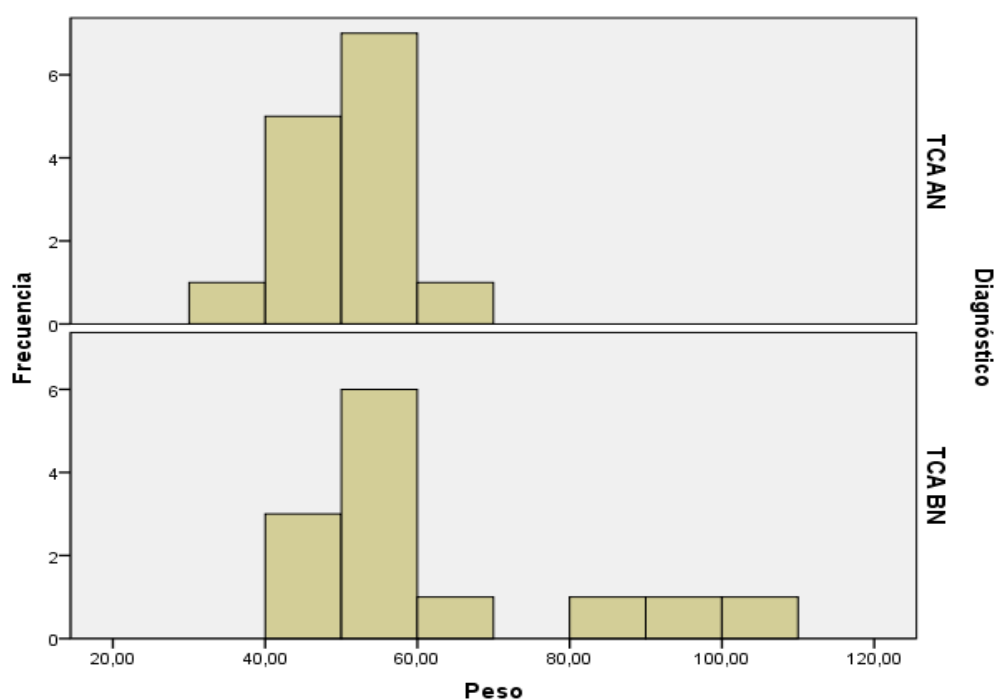


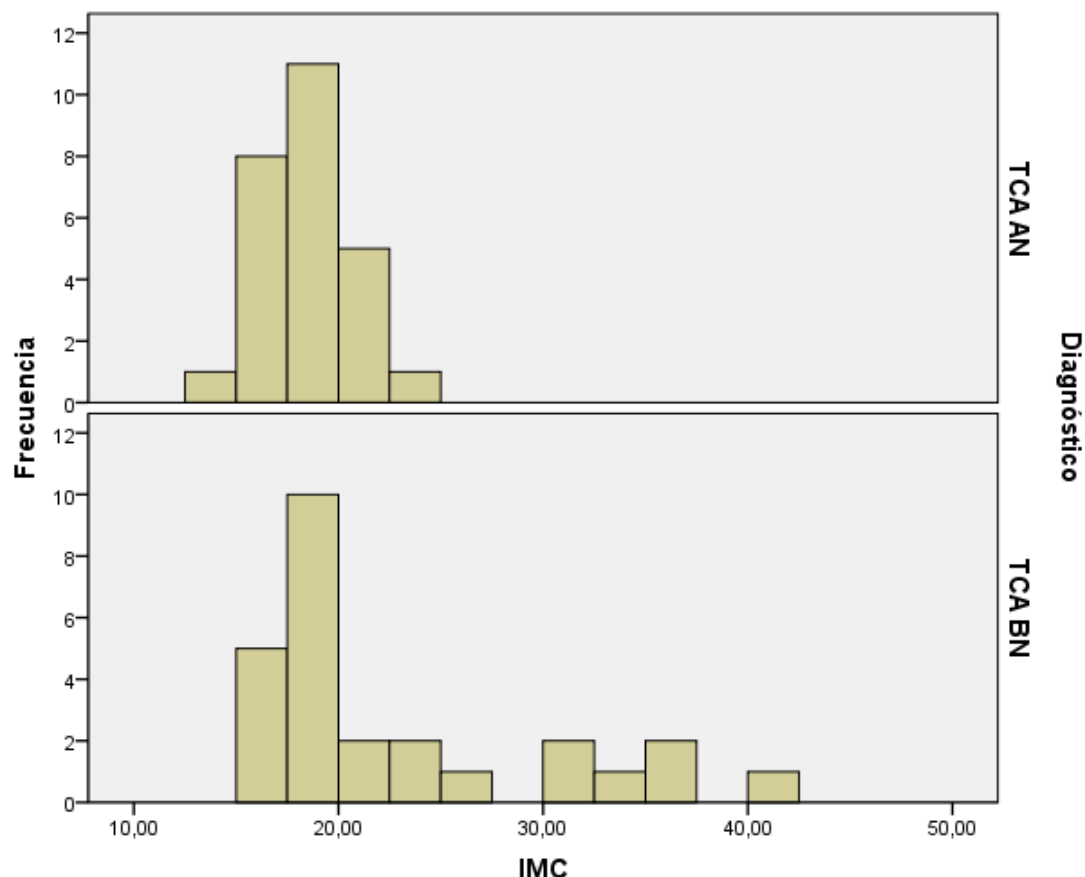
Gráfico 1.10 Frecuencia en el peso



5.1.5 Índice de Masa Corporal (IMC)

La media para el grupo de pacientes con TCA AN fue de $18,26 \text{ kg/m}^2$ DS $\pm 2,13$; mientras que para las pacientes con BN + TPA fue de $22,99 \text{ kg/m}^2$ DS $\pm 7,47$.

Gráfico 1.11 Frecuencia en el IMC



5.1.6 Tensión Arterial (TA)

La tensión arterial sistólica (TAS) media en el grupo de las TCA AN fue de $107,64 \text{ mmHg}$ DS $\pm 14,51$, mientras que para el grupo de las TCA BN fue de $99,71 \text{ mmHg}$ DS $\pm 12,44$. La tensión arterial diastólica (TAD) en el grupo de TCA AN fue de $74,07 \text{ mmHg}$ DS $\pm 9,94$ y para el grupo TCA BN de $68,57 \text{ mmHg}$ DS $\pm 11,31$.

5.1.7 Consumo de sustancias

La sustancia más habitualmente consumida por las pacientes que compusieron la muestra fue el tabaco (46,3%), seguida del alcohol (22,2%). Este ítem no midió frecuencia o cantidad, únicamente evaluaba el consumo.

Tabla 1.6 Frecuencia en el consumo de tabaco

		Tabaco			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	29	50,9	52,7	52,7
	Sí	26	45,6	47,3	100,0
	Total	55	96,5	100,0	
Perdidos	Sistema	2	3,5		
Total		57	100,0		

Gráfico 1.12 Frecuencia en el consumo de tabaco según el diagnóstico

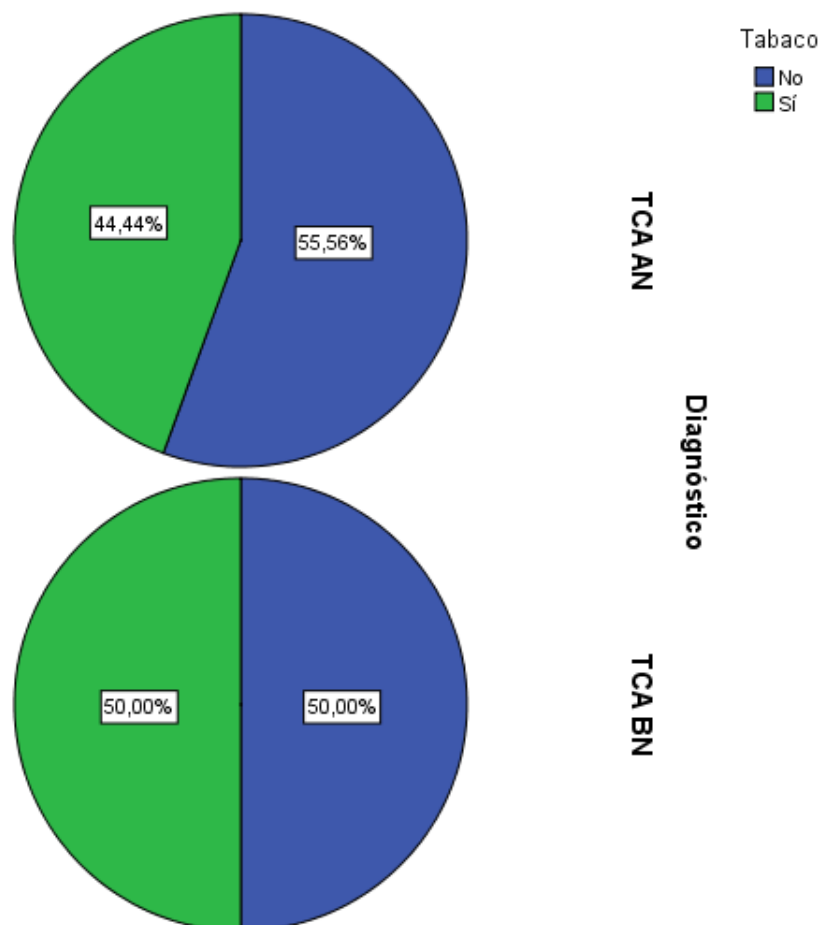


Tabla 1.7 Frecuencia en el consumo de cannabis

Cannabis		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	44	77,2	80,0	80,0
	Sí	11	19,3	20,0	100,0
	Total	55	96,5	100,0	
Perdidos	Sistema	2	3,5		
Total		57	100,0		

Gráfico 1.13 Frecuencia en el consumo de cannabis según el diagnóstico

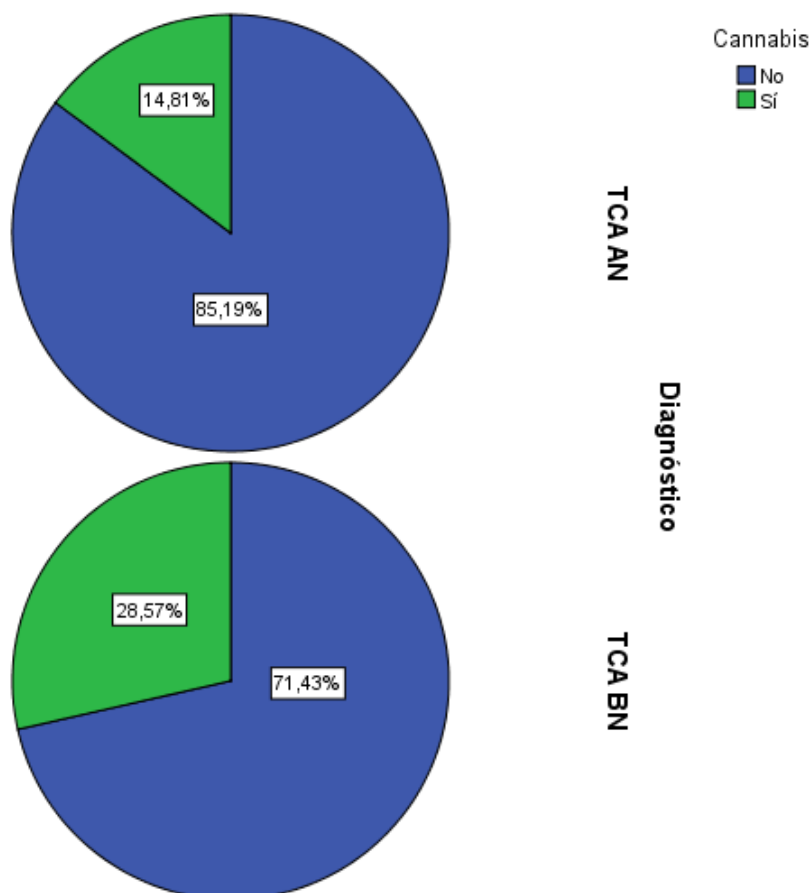


Tabla 1.8 Frecuencia en el consumo de alcohol

		Alcohol			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	42	73,7	76,4	76,4
	Sí	13	22,8	23,6	100,0
	Total	55	96,5	100,0	
Perdidos	Sistema	2	3,5		
Total		57	100,0		

Gráfico 1.14 Frecuencia en el consumo de alcohol según el diagnóstico

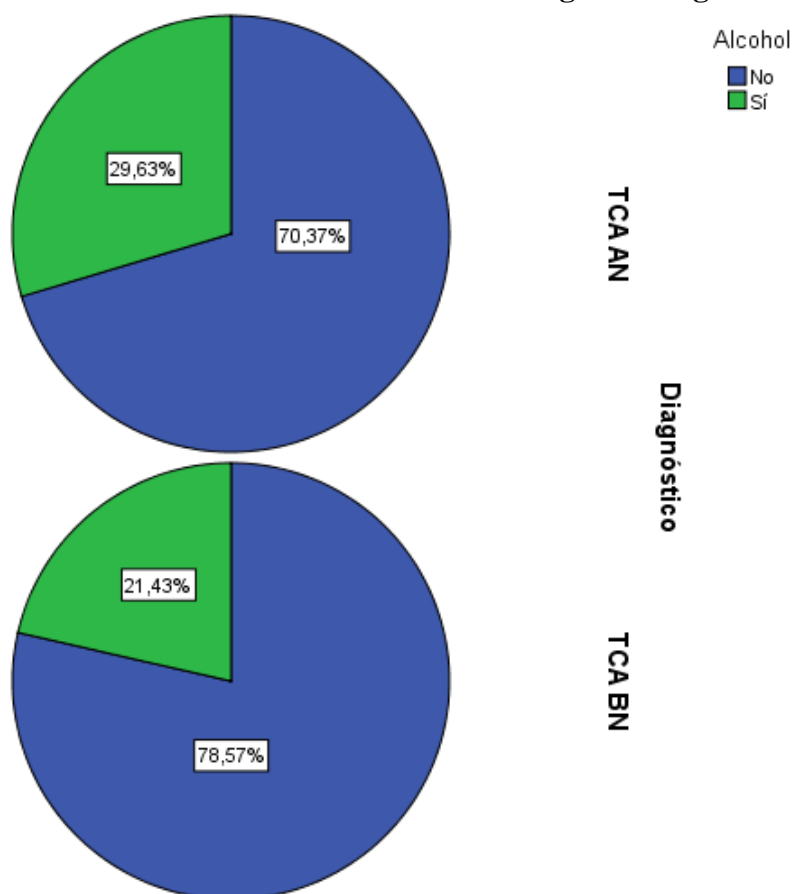
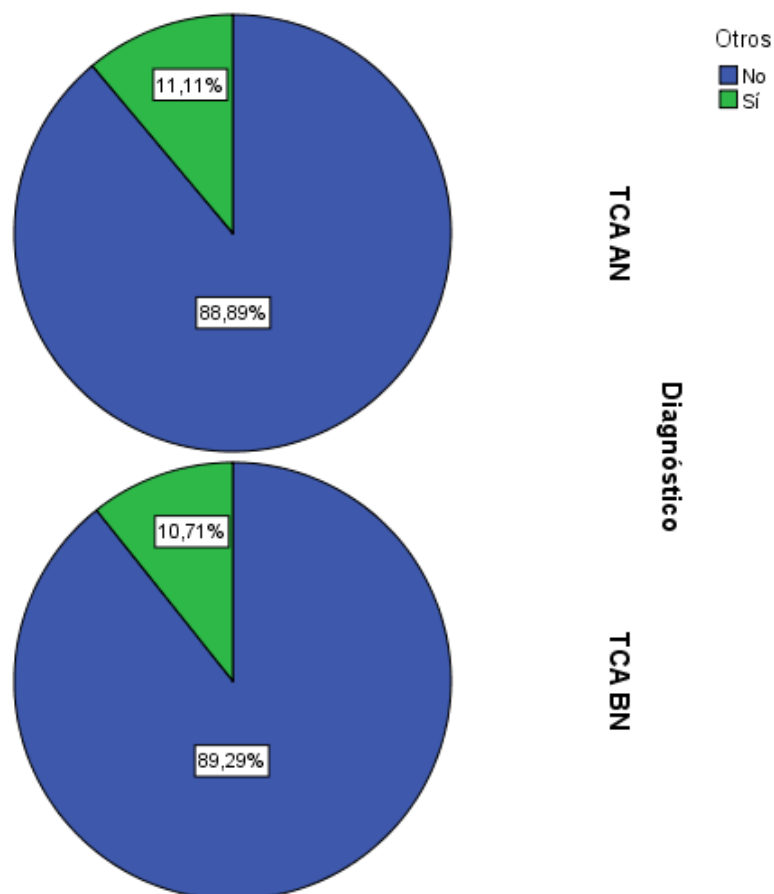


Tabla 1.9 Frecuencia en el consumo de otras sustancias

		Otros			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	50	87,7	90,9	90,9
	Sí	5	8,8	9,1	100,0
	Total	55	96,5	100,0	
Perdidos	Sistema	2	3,5		
Total		57	100,0		

Gráfico 1.15 Frecuencia en el consumo de otras sustancias según el diagnóstico



5.1.8 Impresión clínica global

La CGI-G media fue de 3,50 DS \pm 1,45. Para el grupo de AN resultó de 3,75 DS \pm 1,58 y para el grupo de BN de 3,17 DS \pm 1,33.

5.1.9 Marcadores inflamatorios

Tabla 2.1 Análisis descriptivo de toda la muestra

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Típ.
TNF α	1,766234	2,467532	1,95953277	,132415399
IL β	1,870130	3,225000	2,04826660	,182634415
Nitritos	2,100000	22,817000	9,97926316	4,583488828
MDA	,405000	9,510000	1,05620750	1,266070252
DPGJ2	,960000	762,117969	413,52328749	101,381034690
iNOS	59,118587	445,474975	110,81373161	57,085176989
COX2	56,520000	164,260000	102,87780488	32,149498247
α 7AchR	66,320000	218,270000	126,18512195	43,011842679
ikBa	46,150000	208,480000	106,91731707	35,163182878
GR	30,357143	240,180000	92,47407408	44,649100278
NFKB	31,820000	693,550000	155,76066432	137,396291998
PPAR	20,960000	706,510000	175,53962963	176,014007473
COTININA	,001561	202,269584	49,02717671	61,318822543

Tabla 2.2 Análisis descriptivo de la muestra de pacientes

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Típ.
TNF α	1,818182	2,467532	1,98273155	,145284667
IL β	1,870130	3,225000	2,09571137	,234655857
Nitritos	2,100000	19,418000	9,65724242	4,068021970
MDA	,475000	9,510000	1,31023611	1,684368523
DPGJ2	,960000	595,322456	401,06521468	92,840892771
iNOS	63,340617	445,474975	116,73161856	66,436323796
COX2	56,520000	164,260000	109,98285714	34,083362060
α 7AchR	66,320000	218,270000	136,72607143	44,778363603
ikBa	46,150000	208,480000	114,79392857	37,350983659
GR	41,210000	161,607143	86,52350000	31,786369496
NFKB	31,820000	693,550000	172,37961111	156,390638430
PPAR	27,730000	706,510000	195,93000000	197,084821040
COTININA	,026524	202,269584	60,68259950	65,214976232

Tabla 2.3 Análisis descriptivo de la muestra de controles

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
TNF α	1,766234	2,268531	1,93246753	,112611261
IL β	1,940000	2,131250	1,99093750	,045941613
Nitritos	4,215000	22,817000	10,42204167	5,270012552
MDA	,405000	1,408000	,75800000	,212299959

DPGJ2	235,56088	762,11797	431,17222398	112,028473320
iNOS	59,118587	138,75000	97,61229148	23,699853881
COX2	60,870000	138,55000	87,57461538	21,448466773
α 7AchR	68,520000	174,82000	103,48153846	28,941009210
ikBa	60,160000	137,14000	89,95230769	22,934122014
GR	30,357143	240,18000	109,47571429	70,596773523
NFKB	83,333333	165,45000	108,27795919	28,321442360
PPAR	20,960000	268,56000	117,28142857	76,838168126
COTININA	,001561	126,36951	25,71633114	45,958228988

Tabla 2.4 Análisis descriptivo de las pacientes con AN

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
TNF α	1,918881	2,467532	2,05794206	,168924344
IL β	1,975000	2,256250	2,05237500	,080232843
Nitritos	4,505000	17,631000	10,86427273	4,191484512
MDA	,475000	1,987000	1,06655556	,474445232
DPGJ2	312,52345	498,11552	393,54424573	49,232092754
iNOS	88,750000	147,76464	113,14427758	22,101768046
COX2	102,41000	164,17000	127,74000000	25,184110952
α 7AchR	66,320000	183,33000	148,01700000	39,900957953
ikBa	103,67000	208,48000	136,69600000	31,201085879
GR	41,210000	161,60714	89,32632654	43,884129789
NFKB	72,730000	183,87000	128,99725624	36,432321622
PPAR	81,220000	294,08000	141,35285714	92,097670567
COTININA	,029817	159,36954	41,38233529	54,982194366

Tabla 2.5 Análisis descriptivo de las pacientes con BN+TPA

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
TNF α	1,818182	2,142657	1,94094794	,115069126
IL β	1,870130	3,225000	2,11851999	,284329013
Nitritos	2,100000	19,418000	9,05372727	3,963145987
MDA	,530000	9,510000	1,43207639	2,045973252
DPGJ2	,960000	595,322456	405,16756138	110,567889843
iNOS	63,340617	445,474975	118,61969276	81,306405439
COX2	56,520000	164,260000	100,11777778	34,938742958
α 7AchR	68,250000	218,270000	130,45333333	47,170448625
ikBa	46,150000	192,860000	102,62611111	35,516367584
GR	42,857143	131,250000	85,01428571	25,095799828
NFKB	31,820000	693,550000	195,73934066	190,715913970

PPAR	27,730000	706,510000	225,31769231	233,637235872
COTININA	,026524	202,269584	71,21001634	69,071091380

5.1.10 NEO-PI

Tabla 3. Análisis descriptivo de los ítems del NEO-PI en la muestra de pacientes

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
NEUROTICISMO	40	185	104,06	32,254
EXTROVERSIÓN	0	133	87,34	31,517
APERTURA	29	131	92,91	26,797
AMABILIDAD	6	153	99,34	37,876
RESPONSABILIDAD	4	158	99,23	43,562

5.1.11 MCMI

Tabla 4. Análisis descriptivo de los ítems del MCMI en la muestra de pacientes

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
PCESQUIZOIDE	8	84	32,94	18,924
PCFOBICA	8	106	41,23	23,941
PCDEPENDIENTE	13	96	38,91	17,935
PCHISTRIÓNICA	12	96	39,86	25,510
PCNARCISITA	15	121	44,26	25,545
PCANTISOCIAL	3	121	38,60	28,824
PCSADICA	11	115	42,20	23,721
PCCOMPULSIVA	23	72	42,94	11,254
PCAGRESIVA	8	121	50,14	29,900
PCMASOQUISTA	5	106	44,66	27,628
PPGESQUIZOTÍPICA	3	127	36,14	27,207
PPGLÍMITE	11	120	54,74	29,116
PPGPARANOIDE	11	111	40,80	21,671
SCANSIEDAD	2	121	35,57	30,171
SCSOMATIZACIÓN	5	79	33,40	20,730
SCHIPOMANÍA	8	103	34,54	23,404
SCDISTIMIA	4	121	46,91	30,234
SCALCOHOL	2	103	32,26	23,983
SCDROGAS	5	92	38,14	24,221
SGPSICÓTICO	3	83	28,43	22,083
SGDEPRESIÓN MAYOR	2	115	37,37	27,475
SGDELIRANTE	5	82	24,80	22,073
VALIDEZ	0	0	,00	,000
SINCERIDAD	100	625	429,69	118,563
DESEABILIDAD	6	85	15,26	12,685

ALTERACIÓN	2	97	24,26	17,522
------------	---	----	-------	--------

PC: Patrón clínico

PPG: Patología de Personalidad Grave

SC: Síndrome Clínico

SG: Síndrome Grave

5.1.12 Escalas de alimentación

Tabla 5. Análisis descriptivo de las escalas de alimentación en la muestra de pacientes

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
BITE TOTAL	0	100	48,66	27,652
BITE SÍNTOMAS	7	97	56,14	27,300
BITE GRAVEDAD	0	100	35,94	32,160
EDI TOTAL	8	106	33,44	20,766
EDI IMPULSOS	0	100	50,56	32,877
EDI SINT.BULIMICA	0	100	23,11	27,945
EDI INSATISFACCIÓN	0	100	39,33	34,522
EDI INEFICACIA	0	93	28,47	25,035
EDI PERFECCIÓN	0	61	28,61	19,769
EDI DESCONFIANZA	0	67	24,33	18,691
EDI CONCIENCIA	0	90	26,92	23,695
EDI MIEDO MADURAR	0	92	31,18	23,352
BSQ TOTAL	20	94	64,69	21,720
BSQ IC	21	94	62,83	21,979
BSQ PP	25	96	69,58	20,479

BITE: *Bulimic Investigatory Test, Edinburgh*

EDI: *Eating Disorder Inventory*

BSQ: Escala de insatisfacción corporal

5.1.13 Escalas de impulsividad

Tabla 6. Análisis descriptivo de las escalas de impulsividad en la muestra de pacientes

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
BARRATT TOTAL	20	76	40,37	14,593
BARRATT COGNITIVA	12	88	48,25	18,539
BARRATT MOTORA	7	90	41,25	20,167
BARRATT NO PLANEADA	5	71	30,59	16,890

Barratt: Escala de Barratt

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
KAROLINSKA	23	40	28,67	5,874
COLUMBIA	13	27	22,25	5,203

Karolinska: Escala de impulsividad Karolinska

Columbia: Escala de autocontrol de Columbia

5.1.14 SCID-II

Tabla 7. Análisis descriptivo de la SCID-II en la muestra de pacientes

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
EVITATIVO	0	70	30,00	23,283
DEPENDIENTE	0	50	17,69	17,085
TOC	0	70	21,28	17,649
PASIVO AGRESIVO	0	60	17,44	16,657
DEPRESIVO	0	70	37,95	22,962
PARANOIDE	0	70	19,23	17,227
ESQUIZOTÍPICO	0	50	11,79	14,303
ESQUIZOIDE	0	60	12,82	15,719
HISTRIÓNICO	0	50	12,31	16,297
NARCISISTA	0	70	15,13	17,452
LÍMITE	0	90	36,92	29,483
ANTISOCIAL	0	40	2,05	7,320

5.1.15 Escalas de trauma, afrontamiento y estilo relacional

5.1.15.1 Escalas de trauma

Tabla 8.1 Análisis descriptivo de las escalas de trauma en la muestra de pacientes

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
EAT	0	14	4,74	3,151
CAT TOTAL	0	14	6,04	3,470
CAT DELITOS	0	2	1,04	,825
CAT CATÁSTROFE	0	8	3,04	2,056
CAT SEXUAL	0	6	1,96	1,665
TI TOTAL	27	85	41,22	13,342
TI SEX	3	13	5,48	2,778
THS	0	9	2,87	1,938

TQ	0	21	7,33	6,498
----	---	----	------	-------

EAT: Entrevista de antecedentes traumáticos

CAT: Cuestionario de antecedentes traumáticos de Green

TI: Cuestionario de Traumas Infantiles de Bernstein

THS: Trauma History Screen

TQ: Cuestionario para experiencias traumáticas

Tabla 8.2 Análisis descriptivos de las escalas de trauma en los progenitores de las pacientes

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
EAT MADRE	0	3	,59	,908
EAT PADRE	0	1	,05	,224
CAT TOTAL MADRE	0	9	1,82	2,239
CAT TOTAL PADRE	0	6	1,55	1,701
CAT DELITOS MADRE	0	1	,18	,395
CAT DELITOS PADRE	0	1	,20	,410
CAT CATÁSTROFE MADRE	0	5	1,23	1,307
CAT CATÁSTROFE PADRE	0	4	1,20	1,196
CAT SEXUAL MADRE	0	3	,45	,912
CAT SEXUAL PADRE	0	2	,10	,447
TI TOT MADRE	25	47	30,41	6,478
TI TOT PADRE	25	39	27,95	4,261
TI SEXUAL MADRE	0	7	3,41	1,436
TI SEXUAL PADRE	0	6	2,95	,999
TQ FAM MADRE	0	10	1,86	2,731
TQ FAM PADRE	0	9	1,25	2,173
THS MADRE	0	5	1,45	1,432
THS PADRE	0	5	1,22	1,396

5.1.15.2 Escala de afrontamiento (COPE)

Tabla 8.3 Análisis descriptivo de la escala de afrontamiento

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Búsqueda apoyo social	14	28	20,16	4,375
Religión	4	16	6,89	4,108
Humor	4	14	7,11	3,298
Consumo sustancias	4	14	5,42	3,254

Planificación activa	6	23	14,53	4,351
Abandono afrontamiento	3	12	5,95	2,857
Centrarse emociones	7	16	12,00	3,073
Aceptación	4	14	9,42	2,567
Negación	4	15	7,16	2,566
Refrenar afrontamiento	5	14	9,26	2,156
Concentrar esfuerzos	5	16	10,00	3,055
Crecimiento personal	3	8	5,37	1,461
Reinterpretación	3	12	6,95	2,614
Actividades distractoras	5	10	7,63	1,707
Evadirse	3	11	6,21	2,200

5.1.15.3 Escala de *parental bonding*

Tabla 8.4 Análisis descriptivo de la escala PBI

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Cuidado madre	7	36	18,75	10,498
Cuidado padre	4	33	17,67	8,170
Sobreprotección madre	8	33	17,17	6,900
Sobreprotección padre	0	34	18,18	12,050

5.1.16 Pruebas neuropsicológicas

Tabla 9. Análisis descriptivo de las pruebas neuropsicológicas

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
RI FÁCIL	4	14	9,61	2,759
RI TOTAL	17	32	28,00	3,490
RD LIBRE	8	16	11,81	1,861
RD FÁCIL	0	7	3,33	1,713
RD TOT	13	16	15,19	,928
FAS F	4	19	11,35	4,018
FAS A	6	22	12,48	4,133
FAS S	7	20	12,91	3,813
FAS TOT	23	60	36,74	10,217
NOE	8	27	14,20	4,479
NOE INTRUS	0	13	1,70	3,197
ANIMALES	9	28	18,57	4,791

Marcadores inflamatorios en los trastornos de la conducta alimentaria en relación a los antecedentes traumáticos y otros parámetros clínicos

TMT A	17	45	29,70	8,699
TMT B	32	183	64,70	36,511
ERROR TMT B	0	2	,30	,635
ERROR TMT B SÍ/NO	0	1	,17	,388
STROOP	25	70	46,91	10,370
ERROR STROOP	0	5	,74	1,096
SDMT	31	60	45,48	9,458
LETT NUM	8	18	10,81	2,337
CAT COMPLETO	1	6	4,71	1,773
INTENTOS1CAT	11	79	24,07	24,177
ERR PER	10	135	68,14	41,864
ERR NOPERS	8	136	66,57	43,207

RI: Recuerdo libre

RD: Recuerdo diferido

FAS: Fluencia fonética

NOE: Palabras sin la letra “-e”

ANIMALES: Fluencia semántica a animales

TMT: Trail Making Test

Stroop: Test Stroop

SDMT: Test Symbol Digit Modality

LETT NUM: Test Letter-Number Sequencing

CAT: Fluencia semántica animales

ERR: Errores

5.2 ESTUDIO ANALÍTICO DE LA MUESTRA

5.2.1 Edad de la muestra

No se encontraron, diferencias estadísticamente significativas en relación a la edad entre las pacientes y los controles, por lo que podemos afirmar que ambas muestras son homogéneas.

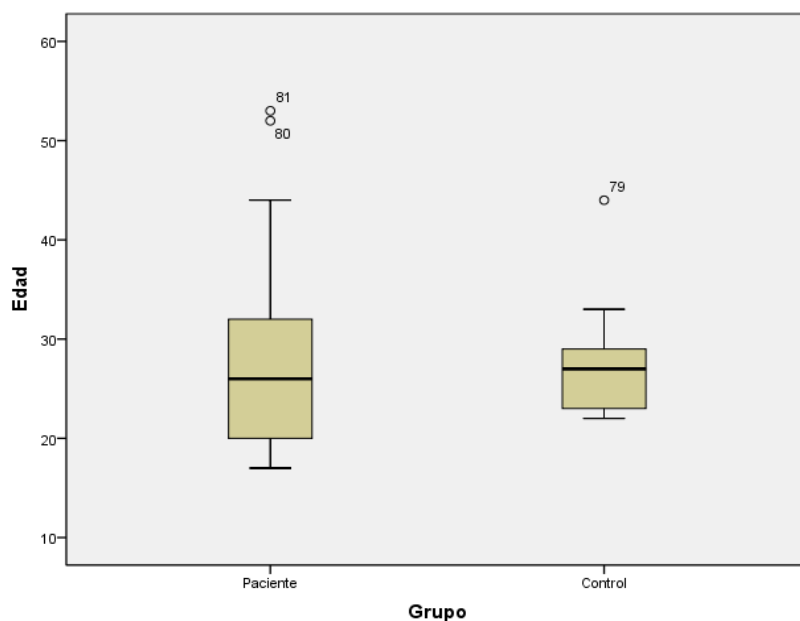
Tabla 10.1 Diferencia de medias en la edad entre pacientes y controles

Estadísticos de grupo					
Grupo		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Edad	Paciente	57	27,04	8,240	1,091
	Control	24	27,08	4,827	,985

Prueba T de Student de muestras independientes

	Prueba T para la igualdad de medias			95% Intervalo de confianza	
	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Inferior	Superior
Edad Se han asumido varianzas iguales	,979	-,048	1,803	-3,637	3,541

Gráfico 2.1 Boxplot edad de pacientes y controles



No obstante, sí que aparecieron diferencias estadísticamente significativas en relación a la edad cuando los grupos que se compararon fueron entre los que habían sufrido trauma y los que no ($p < 0,048$), siendo menor la edad en el grupo de personas con antecedentes de trauma. Cuando se repitió el mismo análisis, pero únicamente en el grupo de pacientes, sin embargo, no se encontraron estas diferencias ($p < 0,065$).

5.2.2 Edad de inicio y tiempo de evolución.

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes en relación a la edad de inicio de la enfermedad ($p < 0,021$) y el tiempo de evolución de la misma ($p < 0,042$).

Tabla 10.2 Diferencia de medias en la edad de inicio y tiempo de evolución

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	
		F	Sig.
Edad de inicio	No se han asumido varianzas iguales	10,727	,002
Tiempo de Evolución	No se han asumido varianzas iguales	5,040	,029

Prueba de muestras independientes

		Prueba T para la igualdad de medias			95% Intervalo de confianza	
		t	gl	Sig. (bilateral)	Inferior	Superior
Edad de inicio	No se han asumido varianzas iguales	-2,403	42,473	,021	-6,497	-,567
Tiempo de Evolución	No se han asumido varianzas iguales	2,091	48,011	,042	,119	6,117

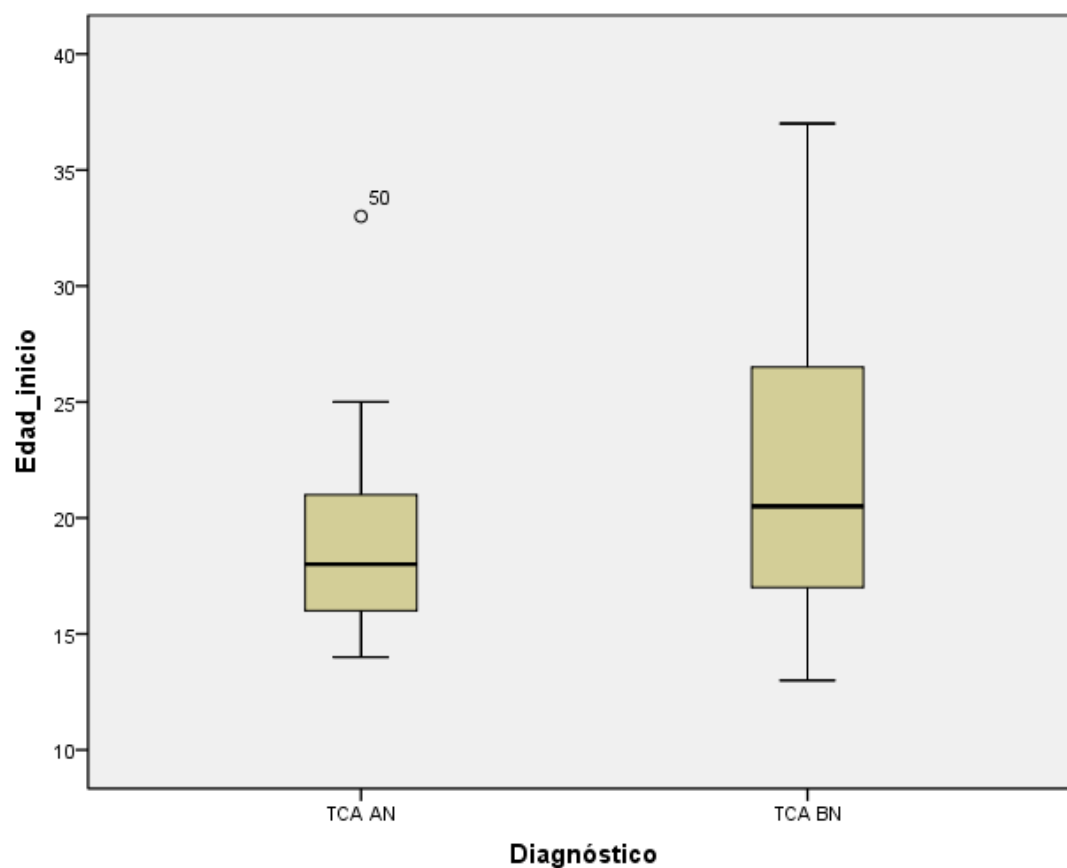
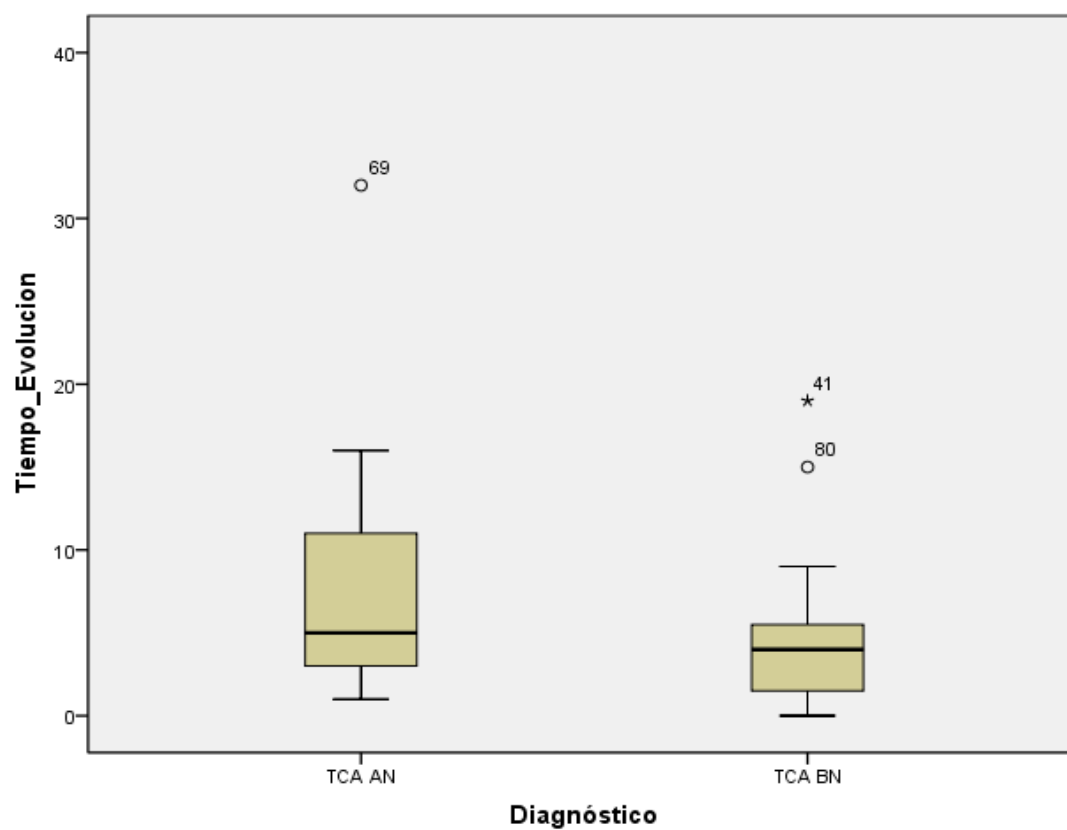


Gráfico 2.2.1 Boxplot edad de inicio del trastorno según diagnóstico

Gráfico 2.2.2 Boxplot tiempo de evolución del trastorno según el diagnóstico



La edad de inicio y el tiempo de evolución no mostraron diferencias significativas cuando se compararon los grupos de pacientes con trauma y sin él.

5.2.3 Peso, talla

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación al peso de las pacientes ($p < 0,046$).

Tabla 10.3 Diferencia de medias en el peso y la talla de las pacientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	
		F	Sig.
Talla	Se han asumido varianzas iguales	,620	,439
Peso	No se han asumido varianzas iguales	11,784	,002

Prueba de muestras independientes

		Prueba T para la igualdad de medias			95% Intervalo de confianza	
		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Inferior	Superior
Talla	Se han asumido varianzas iguales	,632	,001173	,02419	-,03831	,06178
Peso	No se han asumido varianzas iguales	,046	-12,18571	5,59475	-24,14683	-,22460

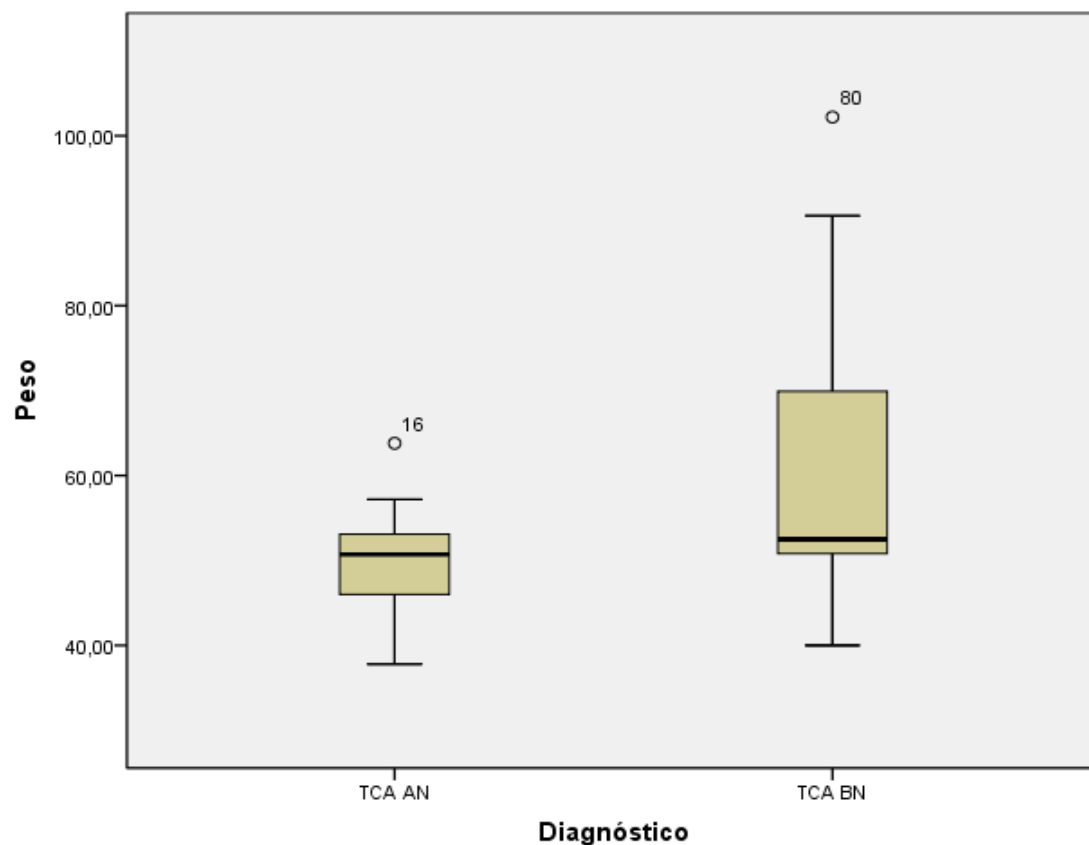


Gráfico 2.3 Boxplot del peso según el diagnóstico

Al aplicar el mismo tipo de análisis a los grupos de pacientes con antecedentes traumáticos y sin él, no se observaron diferencias en relación al peso o a la talla.

5.2.4 Índice de masa corporal (IMC)

Tabla 10.4.1 Diferencia de medias en el IMC entre grupos de pacientes

Prueba de muestras independientes

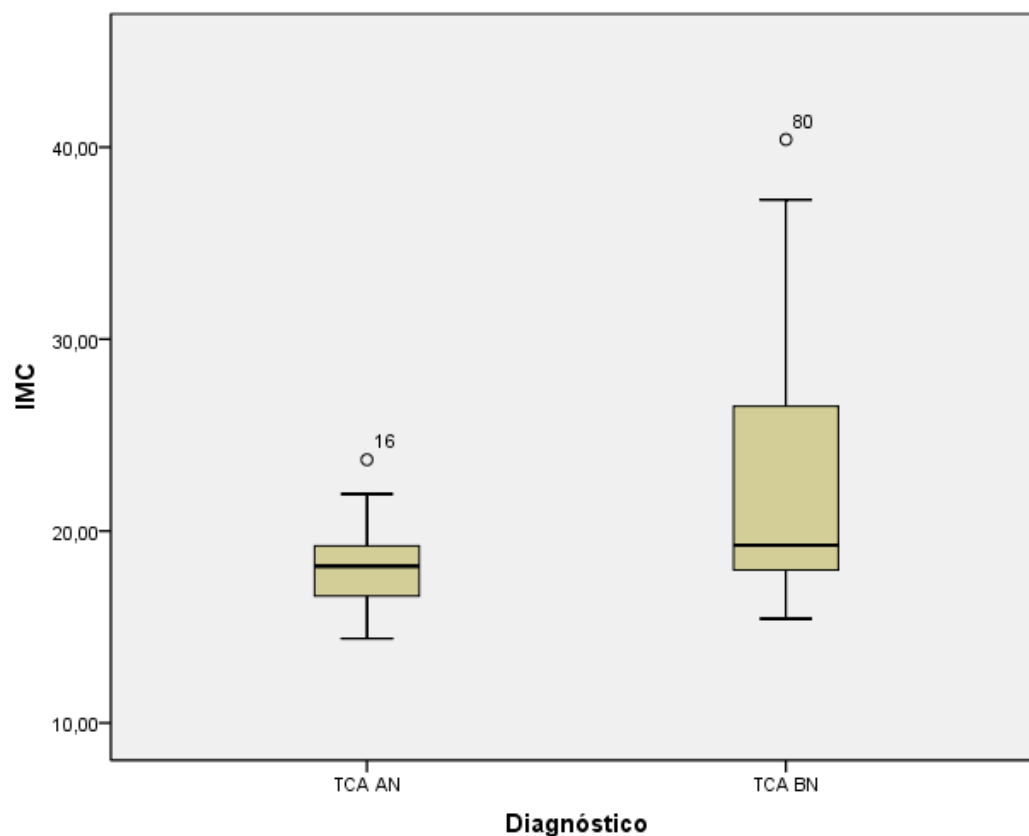
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias	
		F	Sig.	t	gl
IMC	No se han asumido varianzas iguales	28,284	,000	-3,107	29,043

Prueba de muestras independientes

		Prueba T para la igualdad de medias			95% Intervalo de confianza	
		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Inferior	Superior
IMC	No se han asumido varianzas iguales	,004	-4,73120	1,52287	-7,84562	-1,61678

Así, existe una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,004$) entre el IMC del grupo de las AN frente al grupo de las BN + TPA.

Gráfico 2.4 Boxplot del IMC según el diagnóstico



No se encontraron diferencias cuando se analizó el IMC en grupos de pacientes con trauma psíquico y sin él. Sin embargo, cuando se subseleccionó al grupo de TCA AN, sí que aparecieron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,040$), pero no sucedió lo mismo con las pacientes BN o con TPA ($p < 0,38$).

Tabla 10.4.2 Diferencia de medias en el IMC en pacientes AN según la presencia de trauma

TRAUMA AN		Rango promedio	Suma de rangos
IMC	No	4,20	21,00
	Sí	8,75	70,00
	Total		

Estadísticos de contraste^b

	IMC
U de Mann-Whitney	6,000
W de Wilcoxon	21,000
Z	-2,052
Sig. asintót. (bilateral)	,040
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,045 ^a

a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: TRAUMA

5.2.5. Tensión arterial

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p < 0,233$ para la TAS y $p < 0,267$ para la TAD) de pacientes. Tampoco aparecieron cuando se clasificó a la muestra de pacientes según la presencia o ausencia de trauma ($p < 0,147$ para la TAS y $p < 0,429$ para la TAD).

5.2.6. Consumo de sustancias

Solamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de cannabis ($p < 0,031$) entre las pacientes con TCA AN y las pacientes TCA BN.

Tabla 10.5.1 Diferencias en el consumo de tabaco según el diagnóstico

Tabla de contingencia

Recuento

		Diagnóstico		Total
		TCA AN	TCA BN	
Tabaco	No	15	14	29
	Sí	11	15	26
Total		26	29	55

Tabla 10.5.2 Diferencias en el consumo de cannabis según el diagnóstico

Tabla de contingencia

Recuento

		Diagnóstico		Total
		TCA AN	TCA BN	
Cannabis	No	24	20	44
	Sí	2	9	11
Total		26	28	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,668 ^a	1	,031		
Corrección por continuidad ^b	3,324	1	,068		
Razón de verosimilitudes	5,019	1	,025		

Estadístico exacto de Fisher				,044	,032
Asociación lineal por lineal	4,584	1	,032		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5,20.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 10.5.3 Diferencias en el consumo de alcohol según el diagnóstico

Tabla de contingencia

Recuento

	Diagnóstico		Total
	TCA AN	TCA BN	
Alcohol No	19	23	42
Sí	7	6	13
Total	26	29	55

Tabla 10.5.4 Diferencias en el consumo de otras sustancias según el diagnóstico

Tabla de contingencia

Recuento

	Diagnóstico		Total
	TCA AN	TCA BN	
Otros No	24	26	50
Sí	2	3	5
Total	26	29	55

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de alcohol entre pacientes con antecedentes traumáticos y pacientes sin antecedentes ($p>0,018$).

Tabla 10.5.5 Diferencias en el consumo de alcohol en pacientes con antecedentes de trauma

Tabla de contingencia

	Alcohol		Total
	No	Sí	
TRAUMA No	10	0	10
Sí	10	7	17
Total	20	7	27

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,559	1	,018		
Corrección por continuidad ^b	3,621	1	,057		
Razón de verosimilitudes	7,868	1	,005		
Estadístico exacto de Fisher				,026	,022
Asociación lineal por lineal	5,353	1	0,21		

5.2.7. Escala de impresión clínica

No hubo diferencias significativas en la CGI-G entre ambos grupos de pacientes. Ni tampoco cuando se compararon a las pacientes con antecedentes traumáticos con las que no los tenían.

5.2.8. Marcadores inflamatorios

Tabla 10.6.1 Prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov de los marcadores inflamatorios

	Diferencias más extremas			Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
	Absoluta	Positiva	Negativa		
TNF α	0,271	0,271	-0,125	0,709	0,696
IL β	0,288	0,288	-0,154	0,773	0,589
Nitritos	0,211	0,178	-0,211	0,604	0,859
MDA	0,25	0,25	-0,217	0,645	0,799
DPGJ2	0,428	0,428	-0,067	1,239	0,093
iNOS	0,346	0,082	-0,346	0,927	0,356
COX2	0,333	0,083	-0,333	0,873	0,431
α 7AChR	0,292	0,292	-0,063	0,764	0,604
I κ B α	0,438	0,063	-0,438	1,146	0,145
GR	0,323	0,323	-0,182	0,719	0,679
NFKB	0,323	0,131	-0,323	0,719	0,679
PPAR	0,707	0	-0,707	1,573	0,014
COTININA	0,302	0,207	-0,302	0,874	0,43

Tabla 10.6.2 Diferencia de medias en los marcadores inflamatorios entre pacientes y controles

Estadísticos de grupo					
Grupo		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
TNF α	Paciente	28	1,98	,15	,027
	Control	24	1,93	,11	,023
ILB	Paciente	29	2,10	,23	,04
	Control	24	1,99	,046	,01

Nitritos	Paciente	33	9,66	4,07	,71
	Control	24	10,42	5,27	1,08
MDA	Paciente	27	1,31	1,68	,32
	Control	23	,76	,21	,04
DPGJ2	Paciente	34	401,07	92,84	15,92
	Control	24	431,17	112,03	22,87
iNOS	Paciente	29	116,73	66,43	12,34
	Control	13	97,61	23,70	6,57
COX2	Paciente	28	109,98	34,08	6,44
	Control	13	87,57	21,45	5,95
α 7AchR	Paciente	28	136,73	44,78	8,46
	Control	13	103,48	28,94	8,027
ikBa	Paciente	28	114,79	37,35	7,06
	Control	13	89,95	22,93	6,36
GR	Paciente	20	86,52	31,79	7,11
	Control	7	109,47	70,60	26,68
NFKB	Paciente	20	172,38	156,39	34,97
	Control	7	108,28	28,32	10,70
COTININA	Paciente	34	60,68	65,21	11,18
	Control	17	25,72	45,96	11,15

Rangos

Diagnóstico		Rango promedio	Suma de rangos
PPAR	TCA AN	13,64	150,00
	TCA BN	6,67	60,00

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	
		F	Sig.
ILB	No se han asumido varianzas iguales	3,878	,054
COX2	No se han asumido varianzas iguales	4,299	,045

a7AchR	No se han asumido varianzas iguales	4,934	,032
IkBa	Se han asumido varianzas iguales	1,415	,241
COTININA	No se han asumido varianzas iguales	6,781	,012

Prueba de muestras independientes

		Prueba T para la igualdad de medias			95% Intervalo de confianza	
		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Inferior	Superior
TNFa	Se han asumido varianzas iguales	,175	,05026402	,03651563	-,0230798	,12360783
ILB	No se han asumido varianzas iguales	,036	,10477388	,04872932	,01381693	,19573082
Nitritos	Se han asumido varianzas iguales	,539	-,7647992	1,2364552	-3,242711	1,7131123
MDA	Se han asumido varianzas iguales	,125	,55223611	,35411302	-,1597558	1,2642280
DPGJ2	Se han asumido varianzas iguales	,269	-30,10700	26,970568	-84,13555	23,921530
iNOS	Se han asumido varianzas iguales	,322	19,119327	19,051966	-19,38613	57,624788
COX2	No se han asumido varianzas iguales	,015	22,408242	8,7678876	4,6112975	40,205186
a7AchR	No se han asumido varianzas iguales	,007	33,244533	11,663626	9,5547604	56,934305
IkBa	Se han asumido varianzas iguales	,033	24,841620 879	11,270235 346	2,0454182	47,637824
GR	Se han asumido varianzas iguales	,249	-22,95221	19,462154	-63,03527	17,130842
NFKB	Se han asumido varianzas iguales	,297	64,101651 924	60,182843 239	-59,84724	188,05054
COTIN INA	No se han asumido varianzas iguales	,032	34,966268	15,790271	3,1264767	66,806060

Estadísticos de contraste (b)

	PPAR
U de Mann-Whitney	15,000
W de Wilcoxon	60,000
Z	-2,621
Sig. asintót. (bilateral)	,009
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,007 ^a

a No corregidos para los empates.

b Variable de agrupación: Diagnóstico

Así, existen diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes y los controles para los parámetros inflamatorios: IL- β ($p<0.036$), COX-2 ($p<0,015$), $\alpha 7$ AchR ($p<0,007$), IkBa ($p<0,033$), PPAR ($p<0,07$) y COTININA ($p<0,032$).

Tabla 10.6.3 Test ANOVA de los parámetros inflamatorios

Prueba de homogeneidad de varianzas

	Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
TNF α	,667	2	49	,518
IL β	3,305	2	50	,045
Nitritos	,895	2	54	,415
MDA	6,420	2	47	,003
DPGJ2	3,031	2	55	,056
iNOS	2,130	2	39	,132
COX2	3,208	2	38	,052
$\alpha 7$ AchR	2,649	2	38	,084
IkBa	,526	2	38	,595
GR	3,239	2	24	,057
NFKB	1,425	2	24	,260
PPAR	2,917	2	24	,073
COTININA	6,531	2	48	,003

ANOVA

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
TNFa	Inter-grupos	,033	2	,016	,934	,400
	Intra-grupos	,861	49	,018		
	Total	,894	51			
ILB	Inter-grupos	,160	2	,080	2,537	,089
	Intra-grupos	1,575	50	,031		
	Total	1,734	52			
Nitritos	Inter-grupos	25,533	2	12,767	,599	,553
	Intra-grupos	1150,936	54	21,314		
	Total	1176,469	56			
MDA	Inter-grupos	7,056	2	3,528	2,320	,109
	Intra-grupos	71,487	47	1,521		
	Total	78,544	49			
DPGJ2	Inter-grupos	18317,897	2	9158,949	,888	,417
	Intra-grupos	567534,612	55	10318,811		
	Total	585852,509	57			
iNOS	Inter-grupos	4643,748	2	2321,874	,702	,502
	Intra-grupos	128963,667	39	3306,761		
	Total	133607,415	41			
COX2	Inter-grupos	6234,219	2	3117,109	3,374	,045
	Intra-grupos	35109,391	38	923,931		
	Total	41343,610	40			
a7AchR	Inter-grupos	12707,505	2	6353,753	3,939	,028
	Intra-grupos	61293,239	38	1612,980		
	Total	74000,744	40			
IκBα	Inter-grupos	8538,805	2	4269,403	3,965	,027
	Intra-grupos	40919,172	38	1076,820		
	Total	49457,977	40			
GR	Inter-grupos	2776,248	2	1388,124	,679	,517
	Intra-grupos	49055,849	24	2043,994		
	Total	51832,096	26			
NFκB	Inter-grupos	22739,353	2	11369,677	,583	,566
	Intra-grupos	468081,914	24	19503,413		
	Total	490821,267	26			
PPAR	Inter-grupos	164340,889	2	82170,444	3,076	,065
	Intra-grupos	641163,313	24	26715,138		
	Total	805504,201	26			
COTININA	Inter-grupos	14934,080	2	7467,040	2,071	,137
	Intra-grupos	173065,820	48	3605,538		
	Total	187999,900	50			

Comparaciones múltiples

Variable dependiente	Diagnóstico	Diagnóstico	Diferencia de medias	Error típico	Sig.
COX2 DMS	TCA AN	TCA BN	16,09	11,61	,174
		CONTROL	29,31*	11,35	,014
	TCA BN	TCA AN	-16,09	11,61	,174
		CONTROL	13,21	12,17	,284
	CONTROL	TCA AN	-29,31*	11,35	,014
		TCA BN	-13,21	12,17	,284
IkBα DMS	TCA AN	TCA BN	21,13	12,53	,100
		CONTROL	33,90*	12,25	,009
	TCA BN	TCA AN	-21,13	12,53	,100
		CONTROL	12,77	13,14	,337
	CONTROL	TCA AN	-33,90*	12,25	,009
		TCA BN	-12,77	13,14	,337
α7AchR DMS	TCA AN	TCA BN	-20,55	15,34	,188
		CONTROL	24,44	15,00	,111
	TCA BN	TCA AN	20,55	15,34	,188
		CONTROL	44,99*	16,08	,008
	CONTROL	TCA AN	-24,44	15,00	,111
		TCA BN	-44,99*	16,08	,008

*. La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05.

Gráfico 3.1 Comparación de medias de la COX-2

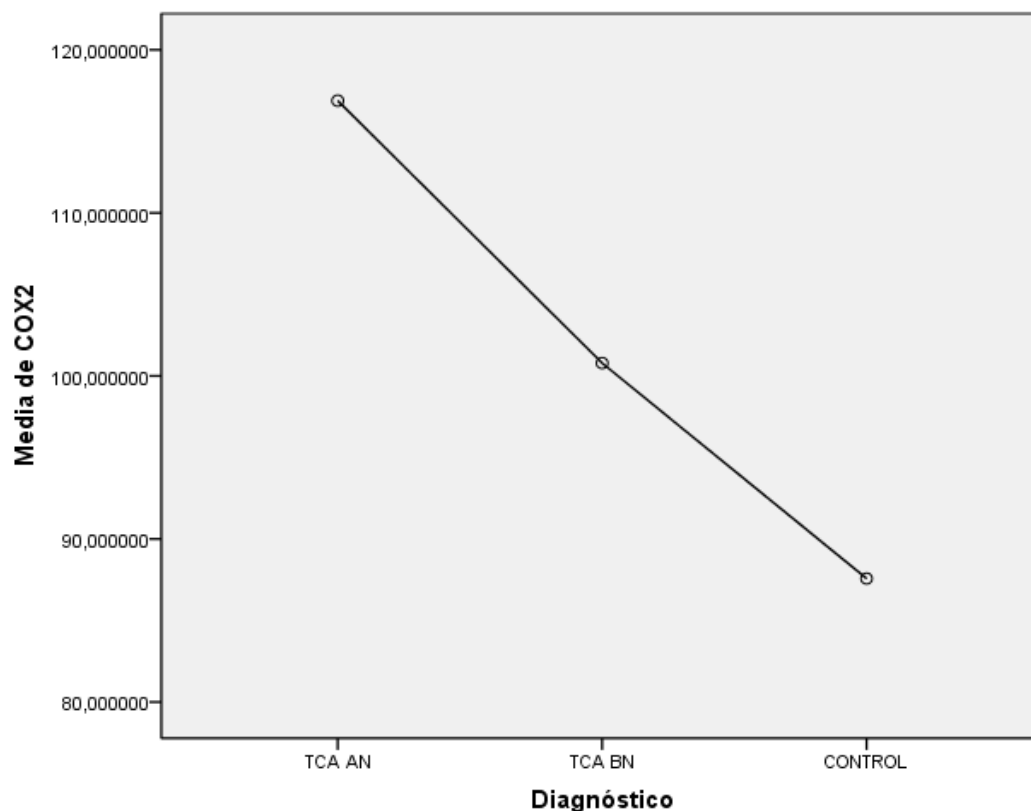


Gráfico 3.2 Comparación de medias de la iKBa

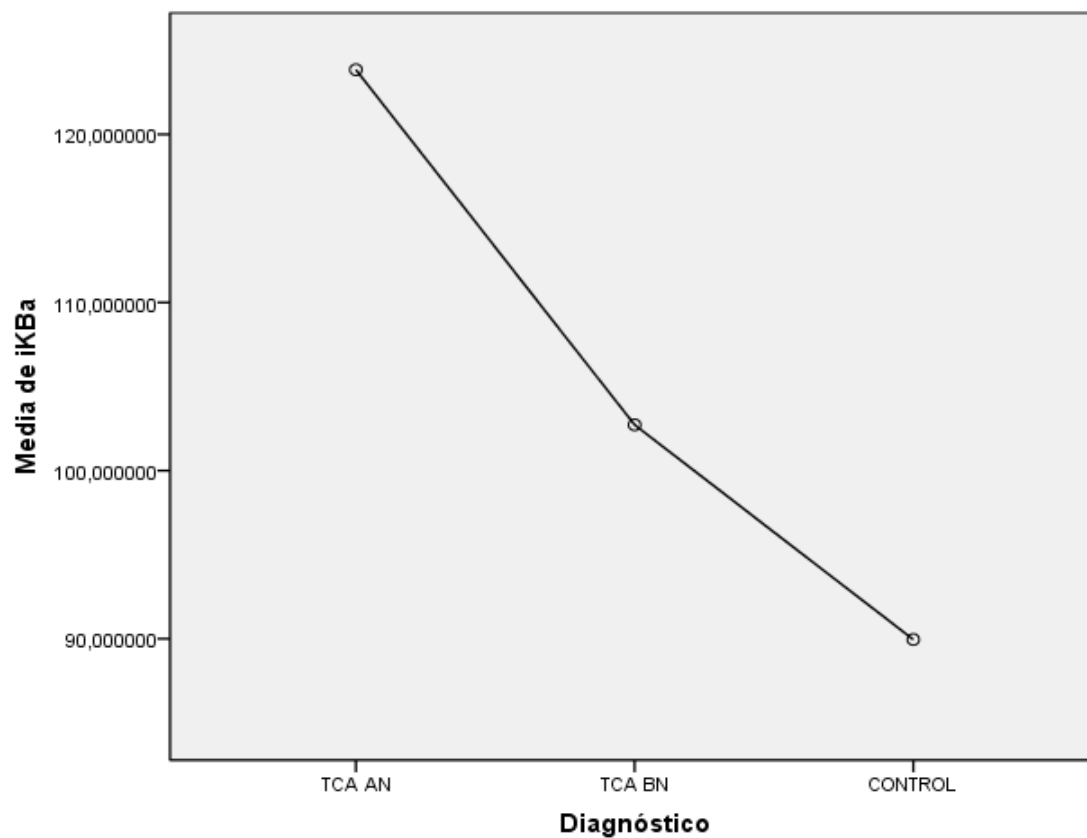


Gráfico 3.3 Comparación de medias del $\alpha 7$ AchR

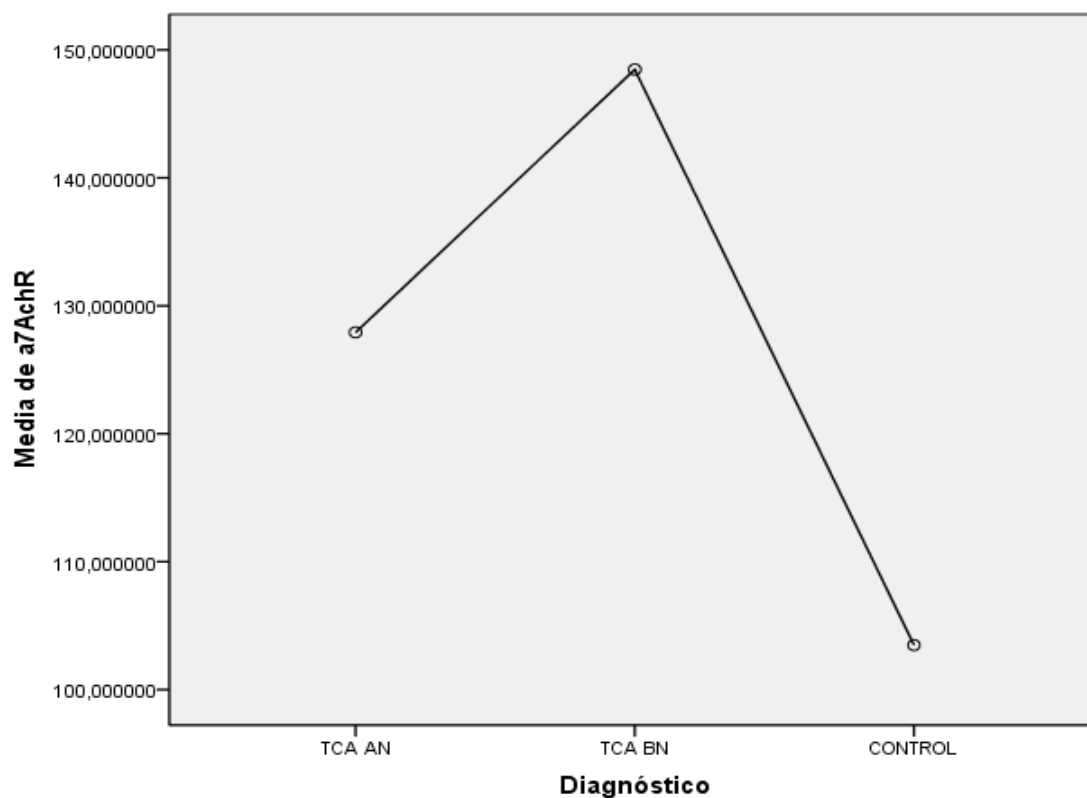


Tabla 10.6.4 Comparaciones post-hoc

Comparaciones múltiples

MDA

Games-Howell

Diagnóstico	Diagnóstico	Diferencia de medias	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
TCA AN	TCA BN	-,70	,73	,615	-2,66	1,26
	CONTROL	,24*	,09	,036	,01	,47
TCA BN	TCA AN	,70	,73	,615	-1,26	2,66
	CONTROL	,94	,73	,425	-1,02	2,90
CONTROL	TCA AN	-,24*	,09	,036	-,47	-,01
	TCA BN	-,94	,73	,425	-2,90	1,02

*. La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05.

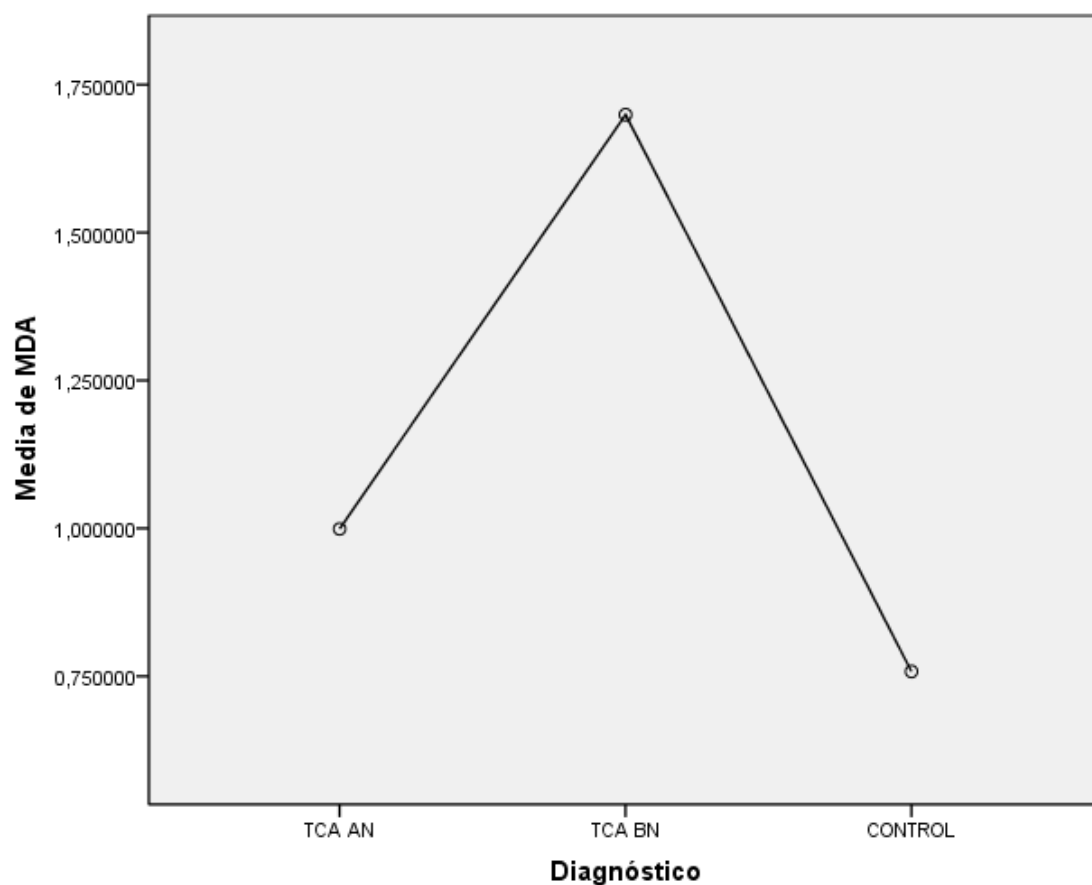


Gráfico 3.4 Comparación de medias de MDA

Existen diferencias en la COX-2 entre el grupo control y el grupo de pacientes con AN ($p<0,014$), en la IkB α ($p<0,009$) y en el MDA ($p<0,036$). El $\alpha 7$ AchR mostró diferencias entre el grupo de pacientes con BN y los controles ($p<0,008$).

La diferencia entre controles y pacientes hallada en la ILB se explica por la diferencia estadísticamente significativa que existe entre las pacientes con BN y los controles ($p<0,031$).

Tabla 10.6.5 Comparación de la IL- β en BN y controles

Diagnóstico		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
ILB	TCA BN	2,07	,11	,03
	CONTROL	1,99	,046	,01

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	
	F	Sig.
No se han asumido ILB varianzas iguales	5,52	,025

Prueba de muestras independientes

	Prueba T para la igualdad de medias			95% Intervalo de confianza	
	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Inferior	Superior
No se han asumido ILB varianzas iguales	,031	,080	,033	,008	,150

5.2.9. NEO-PI

Tabla 10.7 Diferencia de medias en el NEO-PI según el diagnóstico

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	
		F	Sig.
NEUROTICISMO	Se han asumido varianzas iguales	1,984	,168
EXTROVERSIÓN	Se han asumido varianzas iguales	,638	,430
APERTURA	Se han asumido varianzas iguales	,633	,432
AMABILIDAD	Se han asumido varianzas iguales	,005	,943
RESPONSABILIDAD	Se han asumido varianzas iguales	,074	,788

Prueba de muestras independientes

		Prueba T para la igualdad de medias			95% Intervalo de confianza	
		t	gl	Sig. (bilateral)	Inferior	Superior
NEUROTICISMO	Se han asumido varianzas iguales	-,639	33	,527	-29,712	15,512
EXTROVERSIÓN	Se han asumido varianzas iguales	,535	33	,597	-16,319	27,952
APERTURA	Se han asumido varianzas iguales	-,072	33	,943	-19,567	18,234
AMABILIDAD	Se han asumido varianzas iguales	-,072	33	,943	-27,664	25,764
RESPONSABILIDAD	Se han asumido varianzas iguales	,198	33	,845	-27,726	33,693

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con TCA AN y TCA BN. Tampoco se encontraron diferencias en el NEO-PI cuando se dividieron los grupos en pacientes con trauma y sin trauma.

5.2.10 MCMI

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los ítems de la escala MCMI entre ambos grupos de pacientes. Comparando las pacientes con trauma y sin él, hubo diferencias significativas en el ítem “Síndromes Graves: Delirante” ($p < 0,041$).

Tabla 10.8 Diferencia de medias en el MCMI en pacientes con trauma y sin trauma

TRAUMA		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
SG DELIRANTE	No	12,70	5,794	1,832
	Sí	18,86	5,305	2,005

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		95% Intervalo de confianza	
	F	Sig.	t	gl	Inferior	Superior
SG Se han asumido DELIRANTE varianzas iguales	,245	,628	-2,230	15	-12,043	-,271

	Prueba T para la igualdad de medias		
	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia
SG DELIRANTE Se han asumido varianzas iguales	,041	-6,157	2,761

De este modo, las pacientes con antecedentes traumáticos presentaron mayores puntuaciones en este ítem del MCMI.

5.2.11. Escalas de alimentación

Tabla 10.9 Diferencia de medias en las escalas de alimentación en las pacientes

Diagnóstico		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
BITE TOTAL	TCA AN	33,13	20,678	5,170
	TCA BN	61,74	26,325	6,039
BITE SINTOMAS	TCA AN	40,19	20,936	5,234
	TCA BN	69,58	25,014	5,739
BITE GRAVEDAD	TCA AN	20,44	28,062	7,015
	TCA BN	49,00	30,063	6,897
EDI TOTAL	TCA AN	30,88	14,461	3,507
	TCA BN	35,74	25,315	5,808
EDI IMPULSOS	TCA AN	57,65	30,162	7,315
	TCA BN	44,21	34,685	7,957
EDI SINTBULIMICA	TCA AN	9,12	14,413	3,496
	TCA BN	35,63	31,359	7,194
EDI INSATISFACC	TCA AN	39,82	33,829	8,205
	TCA BN	38,89	36,051	8,271

EDI INEFBAJA	TCA AN	25,06	23,615	5,728
	TCA BN	31,53	26,498	6,079
EDI PERFECCION	TCA AN	33,29	20,068	4,867
	TCA BN	24,42	19,045	4,369
EDI DESCONFIAN	TCA AN	28,53	20,685	5,017
	TCA BN	20,58	16,355	3,752
EDI CONCIENCIA	TCA AN	24,71	23,803	5,773
	TCA BN	28,89	24,069	5,522
EDI MIEDOMADURAR	TCA AN	27,09	25,251	6,124
	TCA BN	34,84	21,531	4,940
BSQ TOTAL	TCA AN	60,00	20,628	5,003
	TCA BN	68,89	22,353	5,128
BSQ IC	TCA AN	58,12	20,787	5,042
	TCA BN	67,05	22,702	5,208
BSQ PP	TCA AN	66,00	17,847	4,328
	TCA BN	72,79	22,570	5,178

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	
		F	Sig.
BITE TOTAL	Se han asumido varianzas iguales	,857	,361
BITE SINTOMAS	Se han asumido varianzas iguales	,597	,445
BITE GRAVEDAD	No se han asumido varianzas iguales	,005	,943
EDI TOTAL	Se han asumido varianzas iguales	3,661	,064
EDI IMPULSOS	Se han asumido varianzas iguales	1,668	,205
EDI SINTBULIMICA	Se han asumido varianzas iguales	13,068	,001
EDI INSATISFACC	Se han asumido varianzas iguales	,212	,648

EDI INEFBAJA	Se han asumido varianzas iguales	1,025	,319
EDI PERFECCION	Se han asumido varianzas iguales	,300	,588
EDI DESCONFIAN	Se han asumido varianzas iguales	1,392	,246
EDI CONCIENCIA	Se han asumido varianzas iguales	,427	,518
EDI MIEDOMADURAR	No se han asumido varianzas iguales	,000	,982
BSQ TOTAL	No se han asumido varianzas iguales	,043	,836
BSQ IC	Se han asumido varianzas iguales	,108	,745
BSQ PP	Se han asumido varianzas iguales	,051	,822

Prueba de muestras independientes

		Prueba T para la igualdad de medias			95% Intervalo de confianza	
		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Inferior	Superior
BITE TOTAL	Se han asumido varianzas iguales	,001	-28,612	8,118	-45,127	-12,096
BITE SÍNTOMAS	Se han asumido varianzas iguales	,001	-29,391	7,889	-45,441	-13,342
BITE GRAVEDAD	No se han asumido varianzas iguales	,007	-28,563	9,838	-48,587	-8,538
EDI TOTAL	Se han asumido varianzas iguales	,492	-4,854	6,984	-19,049	9,340
EDI IMPULSOS	Se han asumido varianzas iguales	,226	13,437	10,895	-8,705	35,578
EDI SINT-BULÍMICA	Se han asumido varianzas iguales	,003	-26,514	8,302	-43,385	-9,643

EDI INSATISF.	Se han asumido varianzas iguales	,937	,929	11,692	-22,833	24,690
EDI INEF-BAJA	Se han asumido varianzas iguales	,447	-6,467	8,407	-23,553	10,618
EDI PERFECCIÓN	Se han asumido varianzas iguales	,183	8,873	6,521	-4,379	22,125
EDI DESCONFIANZA	Se han asumido varianzas iguales	,207	7,950	6,183	-4,614	20,515
EDI CONCIENCIA	Se han asumido varianzas iguales	,604	-4,189	7,994	-20,434	12,057
EDI MIEDO-MADURAR	No se han asumido varianzas iguales	,332	-7,754	7,868	-23,787	8,279
BSQ TOTAL	No se han asumido varianzas iguales	,166	-10,138	7,151	-23,455	5,665
BSQ IC	Se han asumido varianzas iguales	,162	-10,388	7,264	-23,740	5,870
BSQ PP	Se han asumido varianzas iguales	,299	-7,238	6,858	-20,687	7,108

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la escala BITE entre ambos grupos de pacientes: Total ($p<0,001$), Gravedad ($p<0,007$) y Sintomatología ($p<0,001$). Asimismo, se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la subescala de sintomatología bulímica de la EDI ($p<0,003$).

No se encontraron, en cambio, diferencias en las escalas de alimentación cuando los análisis se aplicaron a los grupos de pacientes en función de los antecedentes traumáticos.

5.2.12 Escalas de impulsividad

No se obtuvieron diferencias significativas en la escala de Barratt entre ambos grupos de pacientes.

Tabla 10.10.1 Diferencia de medias en las escalas de impulsividad

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	
		F	Sig.
BARRATT TOTAL	No se han asumido varianzas iguales	,038	,846
BARRATT COGNITIVA	Se han asumido varianzas iguales	,564	,458
BARRATT MOTORA	Se han asumido varianzas iguales	,167	,685
BARRATT NO PLANEADA	Se han asumido varianzas iguales	,171	,682

Prueba de muestras independientes

		Prueba T para la igualdad de medias			95% Intervalo de confianza	
		t	gl	Sig. (bilateral)	Inferior	Superior
BARRATT TOTAL	No se han asumido varianzas iguales	-,167	29,554	,869	-10,860	10,515
BARRATT COGNITIVA	Se han asumido varianzas iguales	-,263	30	,794	-14,788	12,466
BARRATT MOTORA	Se han asumido varianzas iguales	,086	30	,932	-12,452	17,158
BARRATT NO PLANEADA	Se han asumido varianzas iguales	-,780	30	,442	-16,716	7,909

Al rehacer el análisis teniendo en cuenta la presencia de trauma se obtuvieron diferencias significativas en la subescala motora ($p<0,028$) y diferencias relevantes en la total ($p<0,056$) y en la no planeada ($p<0,052$).

Tampoco se encontraron diferencias significativas en pacientes con trauma y sin él en las escalas de impulsividad de Karolinska ($p < 0,063$ según el estadístico de Mann-Whitney) ni en las de autocontrol de Columbia.

Tabla 10.10.2 Diferencia de medias en las escalas de impulsividad según la presencia de trauma

TRAUMA		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
B TOTAL	No	32,57	7,068	2,671
	Sí	48,14	17,004	6,427
B COGNITIVA	No	42,71	13,111	4,956
	Sí	54,00	21,182	8,006
B MOTORA	No	25,43	17,008	6,429
	Sí	52,71	23,222	8,777
B NO PLANEADA	No	27,29	9,827	3,714
	Sí	45,43	19,990	7,556

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	
		F	Sig.
B TOTAL	No se han asumido varianzas iguales	5,275	,040
B COGNITIVA	Se han asumido varianzas iguales	1,957	,187
B MOTORA	Se han asumido varianzas iguales	,777	,395
B NO PLANEADA	Se han asumido varianzas iguales	2,712	,125

Prueba de muestras independientes

		Prueba T para la igualdad de medias			95% Intervalo de confianza	
		t	gl	Sig. (bilateral)	Inferior	Superior
B TOTAL	No se han asumido varianzas iguales	-2,237	8,013	,056	-31,617	,474
B COGNITIVA	Se han asumido varianzas iguales	-1,199	12	,254	-31,800	9,229
B MOTORA	Se han asumido varianzas iguales	-2,508	12	,028	-50,990	-3,582
B NO PLANEADA	Se han asumido varianzas iguales	-2,155	12	,052	-36,487	,201

5.2.13. SCID-II

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes con TCA AN y TCA BN en los ítems “pasivo-agresivo” ($p < 0,015$) y “límite” ($p < 0,017$).

Tabla 10.11.1 Diferencia de medias en la SCID-II según el diagnóstico

Diagnóstico			Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
SCIDII PASIVO AGRESIVO	TCA AN		10,53	11,291	2,590
	TCA BN		24,00	18,468	4,129
SCIDII LÍMITE	TCA AN		24,21	25,015	5,739
	TCA BN		49,00	28,819	6,444

Prueba de muestras independientes

	Prueba T para la igualdad de medias			95% Intervalo de confianza	
	t	gl	Sig. (bilateral)	Inferior	Superior
SCIDII PASIVOAGRESIVO No se han asumido varianzas iguales	-2,764	31,711	,009	-23,407	-3,541
SCIDII_LIMITE Se han asumido varianzas iguales	-2,862	37	,007	-42,338	-7,241

Se hallaron, además, diferencias estadísticamente significativas en el ítem “Paranoide” cuando los grupos de pacientes se clasificaron en función de la presencia o ausencia de trauma, resultando mayor en el grupo de pacientes con antecedentes traumáticos ($p < 0,039$).

Tabla 10.11.2 Diferencia de medias en la SCID-II según la presencia de trauma

TRAUMA		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
SCIDII PARANOIDE	No	13,00	9,487	3,000
	Sí	32,22	22,791	7,597

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	
		F	Sig.
SCIDII PARANOIDE	No se han asumido varianzas iguales	5,978	,026

		Prueba T para la igualdad de medias			95% Intervalo de confianza	
		t	gl	Sig. (bilateral)	Inferior	Superior
SCIDII	No se han asumido varianzas iguales	-2,353	10,463	,039	-37,313	-1,131
PARANOIDE						

5.3 ESCALAS DE TRAUMA Y AFRONTAMIENTO

5.3.1 Trauma en los controles vs trauma en los pacientes

Se encontraron diferencias significativas en la presencia de trauma, siendo mayor en el grupo de pacientes que en el de controles ($p < 0,028$). Sin embargo, estas diferencias no se detectaron en el subgrupo de pacientes ($p < 0,831$).

Tabla 11.1 Diferencia en la presencia de trauma en pacientes y controles

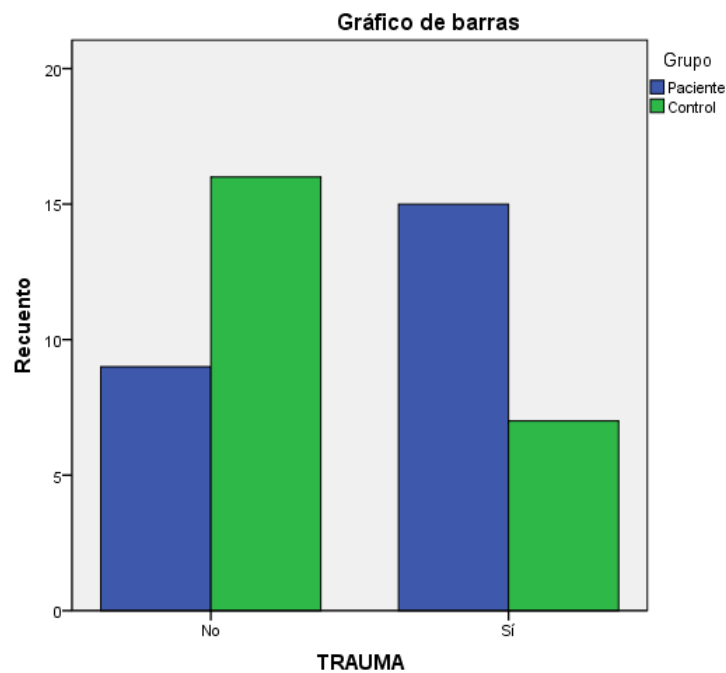
Tabla de contingencia TRAUMA * Grupo

	Grupo		Total
	Paciente	Control	
TRAUMA No	9	16	25
Sí	15	7	22
Total	24	23	47

Odds ratio= 3,80952; IC (12,82-1,132)

Riesgo atribuible= Incidencia en expuestos – Incidencia en no expuestos= 0,32

Gráfico 4.1 Trauma en pacientes y controles



Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,850	1	,028		
Corrección por continuidad	3,648	1	,056		
Razón de verosimilitudes	4,942	1	,026		
Estadístico exacto de Fisher				,041	,027
Asociación lineal por lineal	4,747	1	,029		

Tabla 11.2 Diferencia en la presencia de trauma según el diagnóstico

Tabla de contingencia TRAUMA * Diagnóstico			
Recuento			
		Diagnóstico	
		TCA AN	TCA BN
TRAUMA	No	5	4
	Sí	9	6
Total		14	10

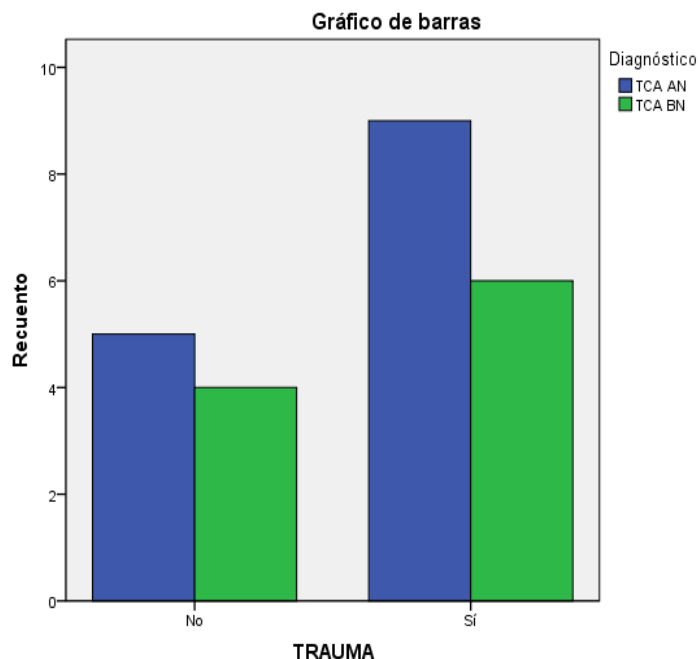
Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,046 ^a	1	,831		
Corrección por continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón verosimilitudes	,046	1	,831		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,582
Asociación lineal por lineal	,044	1	,834		

a. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,75.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Gráfico 4.2 Trauma según diagnóstico



5.3.2 Diferencias entre grupos de pacientes

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes en ninguna de las escalas de trauma.

5.3.3 Diferencias entre pacientes con trauma y sin trauma

Sí que se encontraron, no obstante y de forma predecible, diferencias significativas en todas las escalas a excepción del cuestionario para experiencias traumáticas de Davidson (TQ) cuando las pacientes fueron clasificadas en dos grupos distintos; esto es, haber padecido un trauma o no.

Tabla 11.3 Diferencia de medias en las escalas de trauma según la presencia de trauma

TRAUMA		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
EAT	No	1,75	1,035	,366
	Sí	6,33	2,690	,695
CAT	No	2,50	1,927	,681
	Sí	7,93	2,463	,636
CAT DELITOS	No	,38	,518	,183
	Sí	1,40	,737	,190
CAT CATÁSTROFE	No	1,75	1,669	,590
	Sí	3,73	1,944	,502

CAT SEXUAL	No	,38	,518	,183
	Sí	2,80	1,424	,368
TI TOT	No	31,38	3,292	1,164
	Sí	46,47	13,763	3,553
TI SEXUAL	No	3,38	,518	,183
	Sí	6,60	2,849	,735
THS	No	1,50	,926	,327
	Sí	3,60	1,957	,505
TQ	No	5,00	5,318	1,880
	Sí	9,07	5,181	1,385

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	
		F	Sig.
EAT	Se han asumido varianzas iguales	3,548	,074
CAT	Se han asumido varianzas iguales	,077	,784
CAT DELITOS	Se han asumido varianzas iguales	2,042	,168
CAT CATÁSTROFE	Se han asumido varianzas iguales	,540	,470
CAT SEXUAL	Se han asumido varianzas iguales	2,908	,103
TI TOT	Se han asumido varianzas iguales	3,442	,078
TI SEXUAL	No se han asumido varianzas iguales	9,663	,005
THS	Se han asumido varianzas iguales	1,691	,208
TQ	Se han asumido varianzas iguales	,344	,564

Prueba de muestras independientes

		Prueba T para la igualdad de medias		
		t	gl	Sig. (bilateral)
EAT	Se han asumido varianzas iguales	-4,599	21	,000
CAT	Se han asumido varianzas iguales	-5,400	21	,000
CAT DELITOS	Se han asumido varianzas iguales	-3,486	21	,002
CAT CATÁSTROFE	Se han asumido varianzas iguales	-2,439	21	,024
CAT SEXUAL	Se han asumido varianzas iguales	-4,613	21	,000
TI TOT	Se han asumido varianzas iguales	-3,025	21	,006
TI SEXUAL	No se han asumido varianzas iguales	-4,255	15,67	,001
THS	Se han asumido varianzas iguales	-2,847	21	,010
TQ	Se han asumido varianzas iguales	-1,757	20	,094

5.3.4 Diferencias en los progenitores de las pacientes

No se encontraron tampoco diferencias entre ambos grupos de pacientes en las mismas escalas de antecedentes de trauma aplicadas a sus progenitores.

5.3.5 Diferencias en los progenitores de las pacientes con trauma y sin trauma

Tabla 11.4 Diferencia de medias en las escalas de trauma en progenitores según la presencia de trauma

Marcadores inflamatorios en los trastornos de la conducta alimentaria en relación a los antecedentes traumáticos y otros parámetros clínicos

TRAUMA		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
EAT MADRE	No	,11	,333	,111
	Sí	,92	1,038	,288
EAT PADRE	No	,00	,000	,000
	Sí	,09	,302	,091
CAT TOTAL MADRE	No	1,22	1,202	,401
	Sí	2,23	2,713	,752
CAT TOTAL PADRE	No	1,00	1,000	,333
	Sí	2,00	2,049	,618
CAT DELITOS MADRE	No	,00	,000	,000
	Sí	,31	,480	,133
CAT DELITOS PADRE	No	,00	,000	,000
	Sí	,36	,505	,152
CAT CATÁSTROFE MADRE	No	1,22	1,202	,401
	Sí	1,23	1,423	,395
CAT CATÁSTROFE PADRE	No	1,00	1,000	,333
	Sí	1,36	1,362	,411
CAT SEXUAL MADRE	No	,00	,000	,000
	Sí	,77	1,092	,303
CAT SEXUAL PADRE	No	,00	,000	,000
	Sí	,18	,603	,182
TI TOT MADRE	No	29,56	6,327	2,109
	Sí	31,00	6,770	1,878
TI TOT PADRE	No	28,00	4,950	1,650
	Sí	27,91	3,859	1,163
TI SEXUAL MADRE	No	2,67	1,000	,333
	Sí	3,92	1,498	,415

TI SEXUAL PADRE	No	2,67	1,000	,333
	Sí	3,18	,982	,296
TQ FAM MADRE	No	1,00	1,581	,527
	Sí	2,46	3,230	,896
TQ FAM PADRE	No	,44	1,014	,338
	Sí	1,91	2,663	,803
THS MADRE	No	,75	,707	,250
	Sí	1,92	1,621	,468
THS PADRE	No	,63	,518	,183
	Sí	1,70	1,703	,539

Prueba de muestras independientes

			Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias			
			F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias
EAT MADRE	No se han asumido varianzas iguales		11,329	,003	-2,632	15,332	,019	-,812
EAT PADRE	Se han asumido varianzas iguales		4,000	,061	-,900	18	,380	-,091
CAT TOTAL MADRE	Se han asumido varianzas iguales		2,051	,168	-1,041	20	,310	-1,009
CAT TOTAL PADRE	No se han asumido varianzas iguales		5,064	,037	-1,424	15,072	,175	-1,000

Marcadores inflamatorios en los trastornos de la conducta alimentaria en relación a los antecedentes traumáticos y otros parámetros clínicos

CAT DELITOS MADRE	No se han asumido varianzas iguales	47,127	,000	-2,309	12,000	,040	-,308
CAT DELITOS PADRE	No se han asumido varianzas iguales	100,800	,000	-2,390	10,000	,038	-,364
CAT CATÁSTROFE MADRE	Se han asumido varianzas iguales	,000	,985	-,015	20	,988	-,009
CAT CATÁSTROFE PADRE	Se han asumido varianzas iguales	1,504	,236	-,666	18	,514	-,364
CAT SEXUAL MADRE	No se han asumido varianzas iguales	35,902	,000	-2,540	12,000	,026	-,769
CAT SEXUAL PADRE	Se han asumido varianzas iguales	4,000	,061	-,900	18	,380	-,182
TI TOT MADRE	Se han asumido varianzas iguales	,013	,910	-,505	20	,619	-1,444
TI TOT PADRE	Se han asumido varianzas iguales	,661	,427	,046	18	,964	,091
TI SEXUAL MADRE	No se han asumido varianzas iguales	4,748	,041	-2,359	19,994	,029	-1,256
TI SEXUAL PADRE	Se han asumido varianzas iguales	,049	,827	-1,158	18	,262	-,515

TQ MADRE	FAMSe han asumido varianzas iguales	1,875	,186	-1,251	20	,225	-1,462
TQ PADRE	FAMSe han asumido varianzas iguales	2,330	,144	-1,554	18	,138	-1,465
THS MADRE	No se han asumido varianzas iguales	9,726	,006	-2,199	16,111	,043	-1,167
THS PADRE	No se han asumido varianzas iguales	5,274	,035	-1,890	11,009	,085	-1,075

Para los progenitores, únicamente se encontraron diferencias en las madres de pacientes que habían sufrido trauma frente a las que no en la entrevista de antecedentes traumáticos ($p<0,019$), la subescala de delitos del cuestionario de antecedentes traumáticos ($p<0,040$), la subescala sexual del cuestionario de antecedentes traumáticos ($p<0,026$) y del cuestionario de traumas infantiles ($p<0,029$), además de la escala de historia de traumas (THS) ($p<0,043$). Para los padres únicamente se encontraron diferencias en la subescala de delitos del cuestionario de antecedentes traumáticos ($p<0,038$).

5.3.6 Diferencias entre progenitores

Tabla 11.5 Diferencia de medias en las escalas de trauma entre progenitores

	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1EAT MADRE	,47	,772	,177
EAT PADRE	,05	,229	,053
Par 2CAT TOT MADRE	1,89	2,355	,540

Marcadores inflamatorios en los trastornos de la conducta alimentaria en relación a los antecedentes traumáticos y otros parámetros clínicos

CAT TOT PADRE	1,42	1,644	,377
Par 3CAT DELITOS MADRE	,21	,419	,096
CAT DELITOS PADRE	,16	,375	,086
Par 4CAT CATASTROFE MADRE	1,37	1,342	,308
CAT CATASTROFE_PADRE	1,11	1,150	,264
Par 5CAT SEX MADRE	,42	,902	,207
CAT SEX PADRE	,11	,459	,105
Par 6TI TOT MADRE	29,47	5,631	1,292
TI TOT PADRE	28,00	4,372	1,003
Par 7TI SEX MADRE	3,37	1,499	,344
TI SEX PADRE	3,00	1,000	,229
Par 8TQ FAM MADRE	2,00	2,867	,658
TQ FAM PADRE	,84	1,214	,279
Par 9THS MADRE	1,47	1,463	,355
THS PADRE	1,18	1,425	,346

	Correlación	Sig.
Par 1 EAT MADRE y EAT PADRE	,165	,500
Par 2 CAT TOT MADRE y CAT TOT PADRE	,931	,000
Par 3 CAT DELITOS MADRE y CAT DELITOS PADRE	,839	,000
Par 4 CAT CATASTROFE MADRE y CAT CATASTROFE PADRE	,910	,000
Par 5 CAT SEX MADRE y CAT SEX PADRE	,693	,001

Par 6	TI TOT MADRE y TI TOT PADRE	,815	,000
Par 7	TI SEX MADRE y TI SEX PADRE	,667	,002
Par 8	TQ FAM MADRE y TQ FAM PADRE	,479	,038
Par 9	THS MADRE y THS PADRE	,947	,000

Prueba de muestras relacionadas

		Sig. (bilateral)
Par 1	EAT MADRE – EAT PADRE	,028
Par 2	CAT TOT MADRE – CAT TOT PADRE	,058
Par 3	CAT DELITOS MADRE – CAT DELITOS PADRE	,331
Par 4	CAT CATASTROFE MADRE – CAT CATASTROFE PADRE	,056
Par 5	CAT SEX MADRE – CAT SEX PADRE	,055
Par 6	TI TOT MADRE – TI TOT PADRE	,065
Par 7	TI SEX MADRE – TI SEX PADRE	,167
Par 8	TQ FAM MADRE – TQ FAM PADRE	,061
Par 9	THS MADRE – THS PADRE	,020

5.3.7 Diferencias entre pacientes y progenitores

5.3.7.1 Toda la muestra

Tabla 11.6 Diferencias entre pacientes TCA y progenitores

		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	EAT	4,00	2,362	,528
	EAT MADRE	,65	,933	,209
Par 2	EAT	3,78	2,264	,534
	EAT PADRE	,06	,236	,056
Par 3	CAT	5,25	2,863	,640
	CAT TOT MADRE	1,75	2,337	,523
Par 4	CAT	5,17	3,053	,720
	CAT TOT PADRE	1,56	1,790	,422
Par 5	CAT DELITOS	,95	,826	,185
	CAT DELITOS MADRE	,15	,366	,082
Par 6	CAT DELITOS	,89	,832	,196
	CAT DELITOS PADRE	,17	,383	,090
Par 7	CAT CATASTROFE	2,55	1,638	,366
	CAT CATASTROFE MADRE	1,15	1,309	,293
Par 8	CAT CATASTROFE	2,56	1,790	,422
	CAT CATASTROFE PADRE	1,22	1,263	,298
Par 9	CAT SEXUAL	1,75	1,682	,376
	CAT SEX MADRE	,50	,946	,212
Par 10	CAT SEXUAL	1,72	1,776	,419
	CAT SEX PADRE	,11	,471	,111
Par 11	TI TOT	38,20	9,390	2,100
	TI TOT MADRE	30,35	6,738	1,507

Marcadores inflamatorios en los trastornos de la conducta alimentaria en relación a los antecedentes traumáticos y otros parámetros clínicos

Par 12	TI TOT	37,50	9,495	2,238
	TI TOT PADRE	28,00	4,472	1,054
Par 13	TI SEX	4,75	1,997	,446
	TI SEX MADRE	3,45	1,504	,336
Par 14	TI SEX	5,06	2,437	,574
	TI SEX PADRE	2,94	1,056	,249
Par 15	THS	2,50	1,469	,328
	THS MADRE	1,45	1,432	,320
Par 16	THS	2,50	1,505	,355
	THS PADRE	1,22	1,396	,329
Par 17	TQ	6,47	4,982	1,143
	TQ FAM MADRE	2,00	2,867	,658
Par 18	TQ	6,18	4,773	1,158
	TQ FAM PADRE	1,29	2,285	,554

		Correlación	Sig.
Par 1	EAT y EAT MADRE	,597	,005
Par 2	EAT y EAT PADRE	,245	,327
Par 3	CAT y CAT TOT MADRE	,317	,174
Par 4	CAT y CAT TOT PADRE	,434	,072
Par 5	CAT DELITOS y CAT DELITOS MADRE	,374	,104
Par 6	CAT DELITOS y CAT DELITOS PADRE	,430	,075
Par 7	CAT CATASTROFE y CAT CATASTROFE MADRE	,279	,234
Par 8	CAT CATASTROFE y CAT CATASTROFE PADRE	,411	,090
Par 9	CAT SEXUAL y CAT SEX MADRE	,347	,133

Par 10	CAT SEXUAL y CAT SEX PADRE	,180	,476
Par 11	TI TOT y TI TOT MADRE	,286	,222
Par 12	TI TOT y TI TOT PADRE	,296	,232
Par 13	TI SEX y TI SEX MADRE	,723	,000
Par 14	TI SEX y TI SEX PADRE	,161	,522
Par 15	THS y THS MADRE	,613	,004
Par 16	THS y THS PADRE	,784	,000
Par 17	TQ y TQ FAM MADRE	,054	,825
Par 18	TQ y TQ FAM PADRE	,115	,659

Prueba de muestras relacionadas

		Sig. (bilateral)
Par 1	EAT MADRE – EAT	,000
Par 2	EAT PADRE – EAT	,000
Par 3	CAT TOT MADRE - CAT	,000
Par 4	CAT TOT PADRE – CAT	,000
Par 5	CAT DELITOS MADRE – CAT DELITOS	,000
Par 6	CAT DELITOS PADRE – CAT DELITOS	,001

Par 7	CAT CATASTROFE MADRE – CAT CATASTROFE	,002
Par 8	CAT CATASTROFE PADRE – CAT CATASTROFE	,004
Par 9	CAT SEX MADRE – CAT SEXUAL	,003
Par 10	CAT SEX PADRE – CAT SEXUAL	,001
Par 11	TI TOT MADRE – TI TOT	,002
Par 12	TI TOT PADRE – TI TOT	,000
Par 13	TI SEX MADRE – TI SEX	,000
Par 14	TI SEX PADRE – TI SEX	,002
Par 15	TQ FAM MADRE – TQ	,003
Par 16	TQ FAM PADRE – TQ	,001
Par 17	THS MADRE – THS	,002
Par 18	THS PADRE – THS	,000

Se encontraron diferencias en todas las escalas de trauma entre pacientes y progenitores cuando se analizó toda la muestra.

5.3.7.2 AN

Tabla 11.7 Diferencias entre pacientes AN y progenitores

	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1 EAT MADRE	,64	1,027	,310
EAT	4,00	2,608	,786
Par 2 EAT PADRE	,00	,000	,000

Marcadores inflamatorios en los trastornos de la conducta alimentaria en relación a los antecedentes traumáticos y otros parámetros clínicos

	EAT	3,70	2,359	,746
Par 3	CAT TOT MADRE	1,91	2,587	,780
	CAT	4,91	2,300	,694
Par 4	CAT TOT PADRE	1,80	1,687	,533
	CAT	4,80	2,486	,786
Par 5	CAT DELITOS MADRE	,09	,302	,091
	CAT DELITOS	,91	,831	,251
Par 6	CAT DELITOS PADRE	,20	,422	,133
	CAT DELITOS	,80	,789	,249
Par 7	CAT CATASTROFE MADRE	1,36	1,502	,453
	CAT CATASTROFE	2,73	1,348	,407
Par 8	CAT CATASTROFE PADRE	1,60	1,350	,427
	CAT CATASTROFE	2,80	1,549	,490
Par 9	CAT SEX MADRE	,55	,934	,282
	CAT SEXUAL	1,27	1,348	,407
Par 10	CAT SEX_PADRE	,00	,000	,000
	CAT SEXUAL	1,20	1,398	,442
Par 11	TI TOT MADRE	30,64	8,016	2,417
	TI TOT	36,36	8,274	2,495
Par 12	TI TOT PADRE	26,60	2,757	,872
	TI TOT	35,50	7,807	2,469
Par 13	TI SEX_MADRE	3,45	1,036	,312
	TI SEX	4,09	1,136	,343
Par 14	TI SEX PADRE	2,90	,316	,100
	TI SEX	4,60	2,221	,702
Par 15	TQ FAM MADRE	2,09	2,508	,756
	TQ	7,55	5,067	1,528

Marcadores inflamatorios en los trastornos de la conducta alimentaria en relación a los antecedentes traumáticos y otros parámetros clínicos

Par 16	TQ FAM PADRE	1,80	2,821	,892
	TQ	7,80	4,872	1,541
Par 17	THS MADRE	1,09	1,044	,315
	THS	2,09	1,136	,343
Par 18	THS PADRE	,90	,738	,233
	THS	2,20	1,229	,389

		Correlación	Sig.
Par 1	EAT MADRE y EAT	,523	,099
Par 2	EAT PADRE y EAT	.	.
Par 3	CAT TOT MADRE y CAT	,099	,771
Par 4	CAT TOT PADRE y CAT	,387	,269
Par 5	CAT DELITOS MADRE y CAT DELITOS	,435	,181
Par 6	CAT DELITOS PADRE y CAT DELITOS	,468	,173
Par 7	CAT CATASTROFE MADRE y CAT CATASTROFE	,153	,654
Par 8	CAT CATASTROFE PADRE y CAT CATASTROFE	,489	,152
Par 9	CAT SEX_MADRE y CAT SEXUAL	,664	,026
Par 10	CAT SEX_PADRE y CAT SEXUAL	.	.
Par 11	TI TOT MADRE y TI TOT	,391	,234
Par 12	TI TOT PADRE y TI TOT	-,134	,712
Par 13	TI SEX MADRE y TI SEX	,641	,033
Par 14	TI SEX PADRE y TI SEX	-,854	,002
Par 15	TQ FAM MADRE y TQ	-,319	,339
Par 16	TQ FAMPADRE y TQ	,013	,972
Par 17	THS MADRE y THS	,161	,637
Par 18	THS PADRE y THS	,392	,263

Prueba de muestras relacionadas

		Sig. (bilateral)
Par 1	EAT MADRE – EAT	,001
Par 2	EAT PADRE – EAT	,001
Par 3	CAT TOT MADRE – CAT	,013
Par 4	CAT TOT PADRE – CAT	,003
Par 5	CAT DELITOS MADRE – CAT DELITOS	,005
Par 6	CAT DELITOS PADRE – CAT DELITOS	,024
Par 7	CAT CATASTROFE MADRE – CAT CATASTROFE	,035
Par 8	CAT CATASTROFE PADRE – CAT CATASTROFE	,030
Par 9	CAT SEX MADRE – CAT SEXUAL	,038
Par 10	CAT SEX PADRE – CAT SEXUAL	,024
Par 11	TI TOT MADRE – TI TOT	,061
Par 12	TI TOT PADRE – TI TOT	,010
Par 13	TI SEX MADRE – TI SEX	,046
Par 14	TI SEX PADRE – TI SEX	,060
Par 15	TQ FAM MADRE - TQ	,017
Par 16	TQ FAM PADRE - TQ	,008

Par 17	THS MADRE - THS	,041
Par 18	THS PADRE - THS	,006

En pacientes con AN no hubo diferencia con las madres en la escala de traumas infantiles y con los padres en la subescala sexual de la misma escala.

5.3.7.3 BN

Tabla 11.8 Diferencias entre pacientes BN y progenitores

		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	EAT MADRE	,67	,866	,289
	EAT	4,00	2,179	,726
Par 2	EAT PADRE	,13	,354	,125
	EAT	3,88	2,295	,811
Par 3	CAT TOT MADRE	1,56	2,128	,709
	CAT	5,67	3,536	1,179
Par 4	CAT TOT PADRE	1,25	1,982	,701
	CAT	5,63	3,777	1,335
Par 5	CAT DELITOS MADRE	,22	,441	,147
	CAT DELITOS	1,00	,866	,289
Par 6	CAT DELITOS PADRE	,13	,354	,125
	CAT DELITOS	1,00	,926	,327
Par 7	CAT CATASTROFE MADRE	,89	1,054	,351
	CAT CATASTROFE	2,33	2,000	,667
Par 8	CAT CATASTROFE PADRE	,75	1,035	,366
	CAT CATASTROFE	2,25	2,121	,750
Par 9	CAT SEX MADRE	,44	1,014	,338

Marcadores inflamatorios en los trastornos de la conducta alimentaria en relación a los antecedentes traumáticos y otros parámetros clínicos

	CAT SEXUAL	2,33	1,936	,645
Par 10	CAT SEX PADRE	,25	,707	,250
	CAT SEXUAL	2,38	2,066	,730
Par 11	TI TOT MADRE	30,00	5,220	1,740
	TI TOT	40,44	10,655	3,552
Par 12	TI TOT PADRE	29,75	5,701	2,016
	TI TOT	40,00	11,301	3,996
Par 13	TI SEX MADRE	3,44	2,007	,669
	TI SEX	5,56	2,555	,852
Par 14	TI SEX PADRE	3,00	1,604	,567
	TI SEX	5,63	2,722	,962
Par 15	TQ FAM MADRE	1,88	3,482	1,231
	TQ	5,00	4,781	1,690
Par 16	TQ FAM PADRE	,57	,976	,369
	TQ	3,86	3,805	1,438
Par 17	THS MADRE	1,89	1,764	,588
	THS	3,00	1,732	,577
Par 18	THS PADRE	1,63	1,923	,680
	THS	2,88	1,808	,639

		Correlación	Sig.
Par 1	EAT MADRE y EAT	,728	,026
Par 2	EAT PADRE y EAT	,374	,361
Par 3	CAT TOT MADRE y CAT	,593	,093

Marcadores inflamatorios en los trastornos de la conducta alimentaria en relación a los antecedentes traumáticos y otros parámetros clínicos

Par 4	CAT TOT PADRE y CAT	,530	,177
Par 5	CAT DELITOS MADRE y CAT DELITOS	,327	,390
Par 6	CAT DELITOS PADRE y CAT DELITOS	,436	,280
Par 7	CAT CATASTROFE MADRE y CAT CATASTROFE	,435	,242
Par 8	CAT CATASTROFE PADRE y CAT CATASTROFE	,293	,482
Par 9	CAT SEX MADRE y CAT SEXUAL	,170	,662
Par 10	CAT SEX PADRE y CAT SEXUAL	,122	,773
Par 11	TI TOT MADRE y TI TOT	,218	,573
Par 12	TI TOT PADRE y TI TOT	,392	,336
Par 13	TI SEX MADRE y TI SEX	,823	,006
Par 14	TI SEX PADRE y TI SEX	,393	,336
Par 15	TQ FAM MADRE y TQ	,446	,268
Par 16	TQ FAM_PADRE y TQ	-,064	,891
Par 17	THS MADRE y THS	,777	,014
Par 18	THS PADRE y THS	,930	,001

Prueba de muestras relacionadas

		Sig. (bilateral)
Par 1	EAT MADRE - EAT	,000

Par 2	EAT PADRE - EAT	,002
Par 3	CAT TOT MADRE - CAT	,003
Par 4	CAT TOT PADRE - CAT	,006
Par 5	CAT DELITOS MADRE – CAT DELITOS	,023
Par 6	CAT DELITOS PADRE – CAT DELITOS	,021
Par 7	CAT CATASTROFE MADRE – CAT CATASTROFE	,044
Par 8	CAT CATASTROFE PADRE – CAT CATASTROFE	,080
Par 9	CAT SEX MADRE – CAT SEXUAL	,023
Par 10	CAT SEX PADRE – CAT SEXUAL	,024
Par 11	TI TOT MADRE – TI TOT	,020
Par 12	TI TOT PADRE – TI TOT	,028
Par 13	TI SEX MADRE – TI SEX	,002
Par 14	TI SEX PADRE – TI SEX	,023
Par 15	TQ FAM MADRE - TQ	,089
Par 16	TQ FAM PADRE - TQ	,072
Par 17	THS MADRE - THS	,021
Par 18	THS PADRE - THS	,002

En pacientes con BN no se detectaron diferencias en los padres en la subescala de catástrofes del cuestionario de antecedentes traumáticos y para ambos progenitores en la escala TQ.

5.3.8 Escala COPE de afrontamiento

No se objetivaron diferencias en el estilo de afrontamiento entre pacientes anoréxicas o bulímicas.

Aparecieron diferencias al dividir a la muestra de pacientes entre aquellas que habían tenido antecedentes traumáticos y las que no.

Tabla 11.9 Diferencias en el estilo de afrontamiento según la presencia de trauma

TRAUMA		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Humor	No	7,33	1,155	,667
	Sí	4,67	1,633	,667
Centrarse emociones	No	10,00	1,732	1,000
	Sí	13,83	1,835	,749

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	
		F	Sig.
Humor	Se han asumido varianzas iguales	,111	,749
Centrarse emociones	Se han asumido varianzas iguales	,097	,764

Prueba de muestras independientes

		Prueba T para la igualdad de medias			95% Intervalo de confianza	
		t	gl	Sig. (bilateral)	Inferior	Superior
Humor	Se han asumido varianzas iguales	2,494	7	,041	,139	5,195

Centrarse en emociones	Se han asumido varianzas iguales	-3,002	7	,020	-6,853	-,814

De este modo, pacientes que habían sufrido trauma recurrían al humor con menor frecuencia como mecanismo de afrontamiento al estrés que las pacientes que no contaban con antecedentes traumáticos ($p<0,041$), pero recurrían con mayor frecuencia a centrarse en las emociones y desahogarse ($p<0,020$).

5.3.9 Parental Bonding Instrument

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes ni tampoco en pacientes con antecedentes traumáticos.

5.3.10 Pruebas neuropsicológicas

Tabla 11.10.1 Diferencia de medias en TMT según el diagnóstico

Diagnóstico		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
ERROR TMT B SI/NO	TCA AN	,33	,492	,142
	TCA BN	,00	,000	,000

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias				
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia
ERROR TMT B SÍ/NO	No se han asumido varianzas iguales	80,348	,000	2,345	11,000	,039	,333	,142

Con respecto a los distintos tests neuropsicológicos únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el Trail Making Test (TMT), en el ítem “B sí/no” ($p < 0,039$), siendo mayor para las pacientes AN.

Al comparar el rendimiento en pacientes con trauma y sin él, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el recuerdo diferido, tanto libre ($p < 0,006$) como en el fácil ($p < 0,005$). Lo mismo sucedió con el test de Stroop ($p < 0,057$).

Tabla 11.10.2 Diferencia de medias en tests neuropsicológicos según la presencia de trauma

TRAUMA		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
RD LIBRE	No	10,29	1,380	,522
	Sí	12,73	1,737	,524
RD FACIL	No	4,86	1,215	,459
	Sí	2,55	1,572	,474
ANIM	No	22,00	4,967	1,877
	Sí	15,70	3,831	1,212

Marcadores inflamatorios en los trastornos de la conducta alimentaria en relación a los antecedentes traumáticos y otros parámetros clínicos

STROOP	No	52,43	8,324	3,146
	Sí	45,00	6,943	2,093
ERR PER	No	37,80	11,883	5,314
	Sí	95,29	41,580	15,716
ERR NOPERS	No	32,20	13,554	6,061
	Sí	95,71	41,137	15,548

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias	
		F	Sig.	t	gl
RD LIBRE	Se han asumido varianzas iguales	,472	,502	-3,131	16
RD FÁCIL	Se han asumido varianzas iguales	1,183	,293	3,300	16
ANIM	Se han asumido varianzas iguales	,308	,587	2,958	15
STROOP	Se han asumido varianzas iguales	1,008	,330	2,051	16

ERR PER	Se han asumido varianzas iguales	1,700	,221	-2,968	10
ERR NOPERS	Se han asumido varianzas iguales	1,402	,264	-3,287	10

Prueba de muestras independientes

		Prueba T para la igualdad de medias		
		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia
RD LIBRE	Se han asumido varianzas iguales	,006	-2,442	,780
RD FACIL	Se han asumido varianzas iguales	,005	2,312	,700
ANIM	Se han asumido varianzas iguales	,010	6,300	2,130
STROOP	Se han asumido varianzas iguales	,057	7,429	3,622

ERR PER	Se han asumido varianzas iguales	,014	-57,486	19,366
ERR NOPERS	Se han asumido varianzas iguales	,008	-63,514	19,321

5.4. ANÁLISIS SEGÚN EL IMC

5.4.1 Análisis de dos muestras

Se decidió subdividir a la muestra de pacientes en dos según el IMC. Se optó por la cifra de 20 por un motivo clínico, ya que se considera que una persona tiene un IMC óptimo cuando se encuentra entre 20 y 25.

Tabla 12.1 Comparación de medias según IMC de las pacientes

IMC_grupos		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Nitritos	IMC>20	8,02490000	2,202160275	,696384224
	IMC<20	10,83609524	4,313983923	,941388470
DPGJ2	IMC>20	381,10983869	32,879458398	10,397397677
	IMC<20	427,08803792	68,066834114	14,853400935
BITE TOTAL	IMC>20	72,90	21,528	6,808
	IMC<20	39,58	24,106	4,921
BITE SÍNTOMAS	IMC>20	80,50	15,415	4,875
	IMC<20	46,79	25,370	5,179
BITE GRAVEDAD	IMC>20	60,00	30,015	9,492
	IMC<20	27,42	28,156	5,747
EDI	IMC>20	12,60	4,926	1,558

DESCONFIANZA	IMC<20	30,00	19,619	3,924
BSQ TOTAL	IMC>20	78,00	10,090	3,042
	IMC<20	58,84	22,994	4,599
BSQ IC	IMC>20	77,36	9,124	2,751
	IMC<20	56,44	23,031	4,606
SCIDII LÍMITE	IMC>20	50,83	27,122	7,829
	IMC<20	31,92	28,708	5,630
ERROR TMT B	IMC>20	,00	,000	,000
	IMC<20	,41	,712	,173
ERROR TMT B SÍ/NO	IMC>20	,00	,000	,000
	IMC<20	,24	,437	,106

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	
		F	Sig.
Nitritos	No se han asumido varianzas iguales	8,471	,007
DPGJ2	No se han asumido varianzas iguales	4,421	,044
BITE TOTAL	Se han asumido varianzas iguales	,833	,368
BITE SÍNTOMAS	No se han asumido varianzas iguales	4,579	,040
BITE GRAVEDAD	Se han asumido varianzas iguales	,142	,709

EDI DESCONFIANZA	No se han asumido varianzas iguales	10,439	,003
BSQ TOTAL	No se han asumido varianzas iguales	9,752	,004
BSQ IC	No se han asumido varianzas iguales	12,771	,001
SCIDII LÍMITE	Se han asumido varianzas iguales	,075	,785
ERROR TMT B	No se han asumido varianzas iguales	13,263	,002
ERROR TMT B SÍ/NO	No se han asumido varianzas iguales	14,068	,001

Prueba de muestras independientes

		Prueba T para la igualdad de medias		
		t	gl	Sig. (bilateral)
Nitritos	No se han asumido varianzas iguales	-2,401	28,748	,023
DPGJ2	No se han asumido varianzas iguales	-2,536	28,954	,017
BITE TOTAL	Se han asumido varianzas iguales	3,781	32	,001

BITE SÍNTOMAS	No se han asumido varianzas iguales	4,740	27,215	,000
BITE GRAVEDAD	Se han asumido varianzas iguales	3,017	32	,005
EDI DESCONFIAN	No se han asumido varianzas iguales	-4,121	30,163	,000
BSQ TOTAL	No se han asumido varianzas iguales	3,475	33,983	,001
BSQ IC	No se han asumido varianzas iguales	3,900	33,841	,000
SCIDII LÍMITE	Se han asumido varianzas iguales	1,919	36	,063
ERROR TMT B	No se han asumido varianzas iguales	-2,384	16,000	,030
ERROR TMT SÍ/NO	No se han asumido varianzas iguales	-2,219	16,000	,041

5.4.2. Análisis de tres muestras

La muestra total de pacientes se dividió en tres subgrupos según su IMC, buscando encontrar diferencias en parámetros clínicos y biológicos. El primer grupo fue de pacientes con un IMC menor de 20, el segundo comprendía a pacientes con IMC entre 20 y 25 y el tercero fue de pacientes con un IMC superior a 25.

Tabla 12.2 ANOVA que cumple normalidad y homocedasticidad según IMC

Prueba de homogeneidad de varianzas

	Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
ikBa	,735	2	25	,490
BITE TOTAL	,246	2	32	,784
BITE SÍNTOMAS	1,266	2	32	,296
EDI DESCONFIANZA	4,695	2	33	,016
BSQ TOTAL	5,363	2	33	,010
BSQ IC	7,158	2	33	,003
BSQ PP	4,401	2	33	,020
SCIDII HISTRIÓNICO	1,293	2	36	,287
EAT PADRE	57,800	2	17	,000
CAT SEXUAL PADRE	57,800	2	17	,000
TI SEXUAL PADRE	38,126	2	17	,000
COPE Aceptación	,077	1	16	,785
COPE Negación	2,571	1	16	,128

ANOVA

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
ikBa	Inter-grupos	6836,181	2	3418,090	2,772	,082
	Intra-grupos	30831,411	25	1233,256		
	Total	37667,591	27			
BITE TOTAL	Inter-grupos	6390,195	2	3195,098	5,214	,011
	Intra-grupos	19607,690	32	612,740		

	Total	25997,886	34			
BITE SÍNTOMAS	Inter-grupos	7050,720	2	3525,360	6,168	,005
	Intra-grupos	18289,565	32	571,549		
	Total	25340,286	34			
SCIDII	Inter-grupos	1519,963	2	759,982	3,192	,053
HISTRIÓNICO	Intra-grupos	8572,344	36	238,121		
	Total	10092,308	38			
COPE Aceptación	Inter-grupos	38,632	2	19,316	3,863	,043
	Intra-grupos	80,000	16	5,000		
	Total	118,632	18			
COPE Negación	Inter-grupos	35,693	2	17,846	3,447	,057
	Intra-grupos	82,833	16	5,177		
	Total	118,526	18			

Comparaciones múltiples

DMS

Variable dependiente	IMC grupo	IMC grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.
iKBa	<20	20-25	-14,1152631	19,318963	,472
		>25	36,3287368	17,651048	,050
	20-25	<20	14,1152638	19,318963	,472

	>25		50,4440000*	23,557703	,042
	>25	<20	-36,3287362	17,651048	,050
		20-25	-50,4440000*	23,557703	,042
BITE TOTAL	<20	20-25	-32,917*	13,368	,019
		>25	-26,560*	10,633	,018
	20-25	<20	32,917*	13,368	,019
		>25	6,357	15,515	,685
	>25	<20	26,560*	10,633	,018
		20-25	-6,357	15,515	,685
BITE SÍNTOMAS	<20	20-25	-37,458*	12,911	,007
		>25	-25,351*	10,270	,019
	20-25	<20	37,458*	12,911	,007
		>25	12,107	14,985	,425
	>25	<20	25,351*	10,270	,019
		20-25	-12,107	14,985	,425
SCIDII	<20	20-25	-16,282*	6,989	,026
HISTRIÓNICO		>25	3,242	6,571	,625
	20-25	<20	16,282*	6,989	,026
		>25	19,524*	8,585	,029
	>25	<20	-3,242	6,571	,625
		20-25	-19,524*	8,585	,029

*. La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05.

Gráfico 5.1 Comparación de medias de la iKBa según IMC

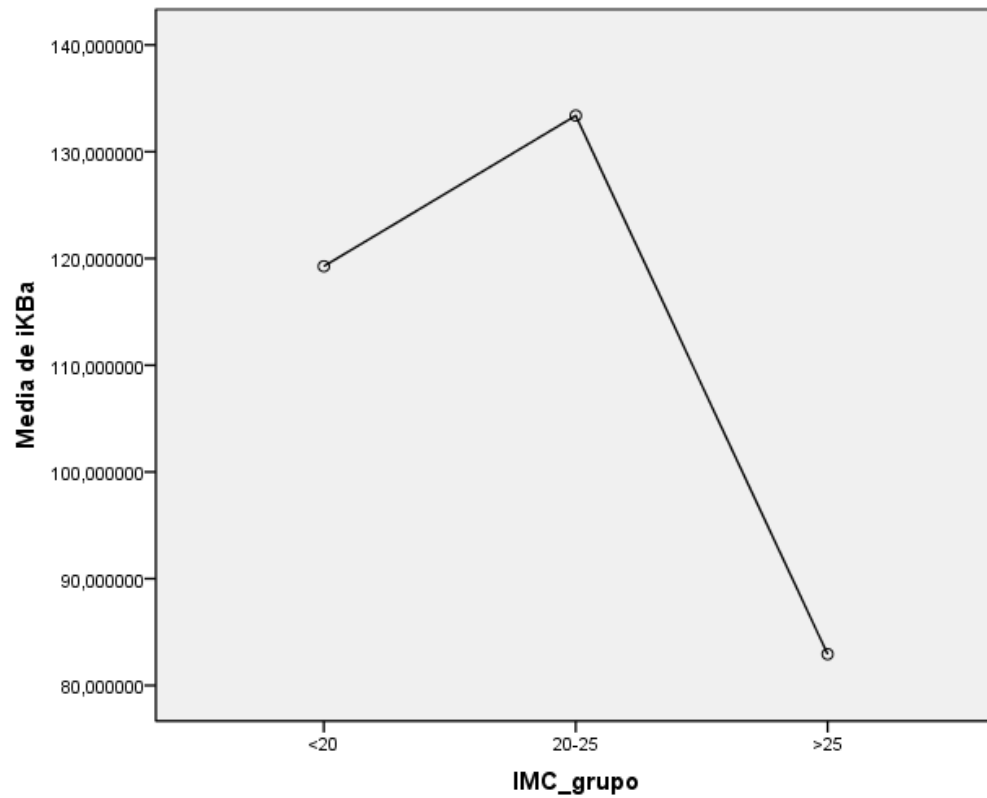


Gráfico 5.2 Comparación de medias de BITE total según IMC

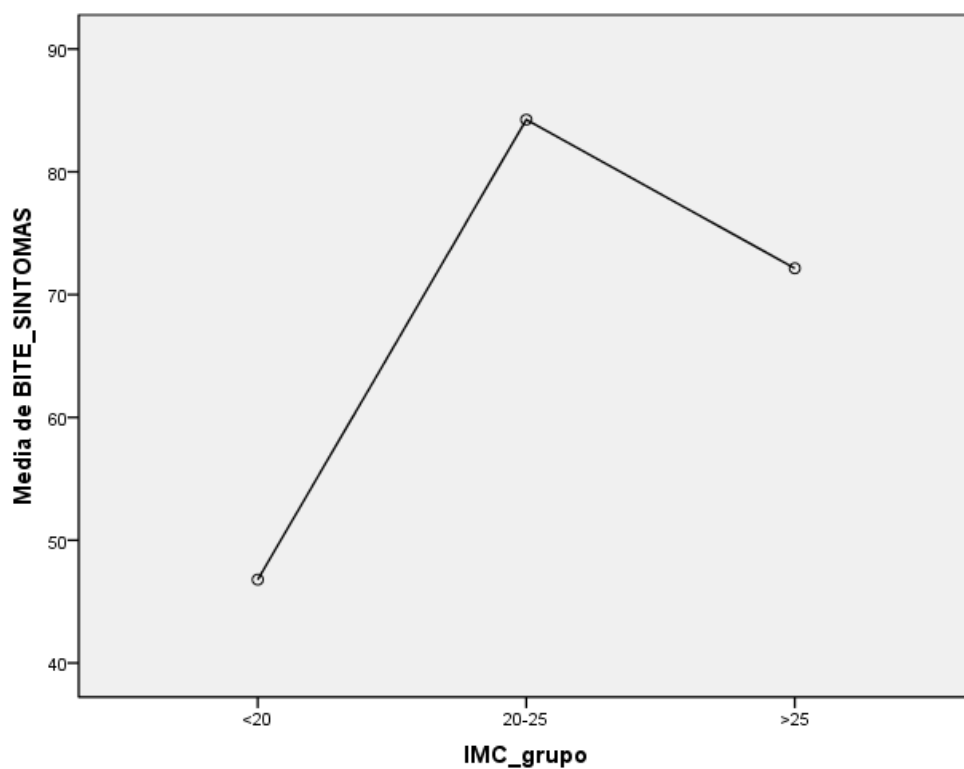


Gráfico 5.3 Comparación de medias de BITE síntomas según IMC

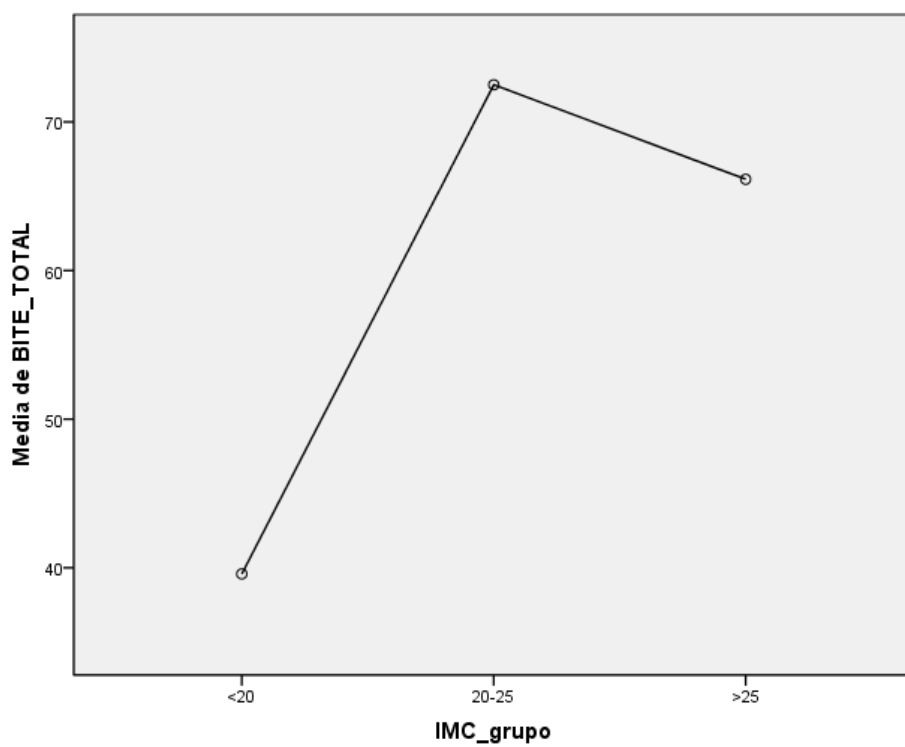


Gráfico 5.4 Comparación de medias de SCID histriónico según IMC

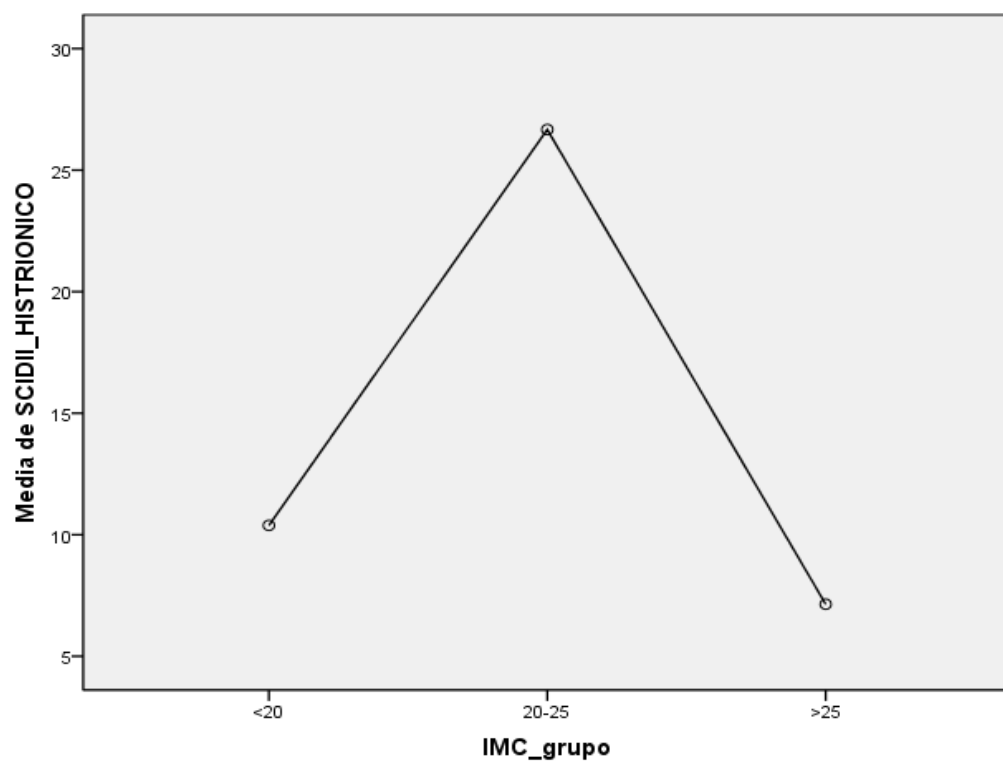


Gráfico 5.5 Comparación de medias de Aceptación según IMC

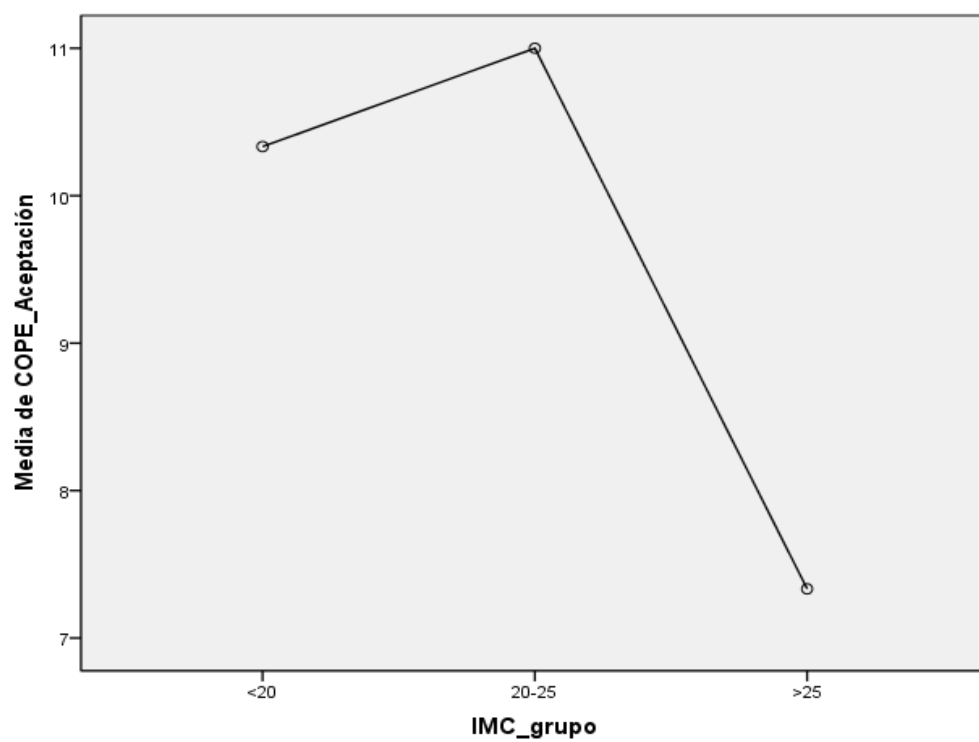


Gráfico 5.6 Comparación de medias de Negación según IMC

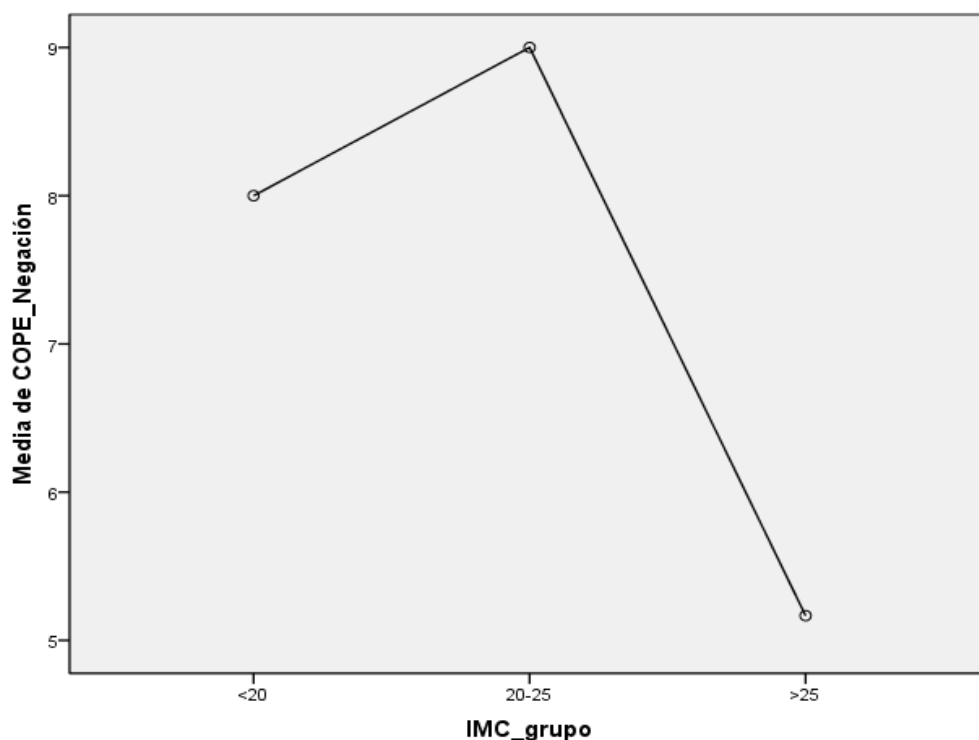


Tabla 12.3 ANOVA que cumple normalidad pero no homocedasticidad según IMC

		ANOVA				
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
EDI DESCONFIANZA	Inter-grupos	2629,143	2	1314,571	4,519	,018
	Intra-grupos	9598,857	33	290,874		
	Total	12228,000	35			
BSQ TOTAL	Inter-grupos	2998,246	2	1499,123	3,661	,037
	Intra-grupos	13513,393	33	409,497		
	Total	16511,639	35			
BSQ IC	Inter-grupos	3508,807	2	1754,403	4,321	,022
	Intra-grupos	13398,193	33	406,006		
	Total	16907,000	35			
BSQ PP	Inter-grupos	2394,050	2	1197,025	3,216	,053
	Intra-grupos					

Marcadores inflamatorios en los trastornos de la conducta alimentaria en relación a los antecedentes traumáticos y otros parámetros clínicos

	Intra-grupos	12284,700	33	372,264		
	Total	14678,750	35			
EAT PADRE	Inter-grupos	,283	2	,142	3,613	,049
	Intra-grupos	,667	17	,039		
	Total	,950	19			
CAT SEXUAL PADRE	Inter-grupos	1,133	2	,567	3,613	,049
	Intra-grupos	2,667	17	,157		
	Total	3,800	19			
TI SEXUAL PADRE	Inter-grupos	7,517	2	3,758	5,588	,014
	Intra-grupos	11,433	17	,673		
	Total	18,950	19			

Comparaciones múltiples

Games-Howell

Variable dependiente	IMC grupo	IMC grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.
EDI DESCONFIANZA	<20	20-25	18,000*	5,006	,007
		>25	18,857*	4,607	,001
	20-25	<20	-18,000*	5,006	,007
		>25	,857	3,937	,974
	>25	<20	-18,857*	4,607	,001
		20-25	-,857	3,937	,974
BSQ TOTAL	<20	20-25	-23,760*	6,466	,007
		>25	-15,327*	5,903	,042

Marcadores inflamatorios en los trastornos de la conducta alimentaria en relación a los antecedentes traumáticos y otros parámetros clínicos

	20-25	<20	23,760*	6,466	,007
		>25	8,433	5,861	,367
	>25	<20	15,327*	5,903	,042
		20-25	-8,433	5,861	,367
BSQ IC	<20	20-25	-25,160*	6,394	,004
		>25	-17,393*	5,512	,011
	20-25	<20	25,160*	6,394	,004
		>25	7,767	5,369	,368
	>25	<20	17,393*	5,512	,011
		20-25	-7,767	5,369	,368
BSQ PP	<20	20-25	-19,200*	6,511	,030
		>25	-16,300*	5,355	,015
	20-25	<20	19,200*	6,511	,030
		>25	2,900	5,711	,870
	>25	<20	16,300*	5,355	,015
		20-25	-2,900	5,711	,870
EAT PADRE	<20	20-25	,000	,000	.
		>25	-,333	,333	,645
	20-25	<20	,000	,000	.
		>25	-,333	,333	,645
	>25	<20	,333	,333	,645

			20-25	,333	,333	,645
CAT PADRE	SEXUAL	<20	20-25	,000	,000	.
			>25	-,667	,667	,645
		20-25	<20	,000	,000	.
			>25	-,667	,667	,645
		>25	<20	,667	,667	,645
			20-25	,667	,667	,645
TI PADRE	SEXUAL	<20	20-25	1,433	1,501	,706
			>25	-1,067	1,002	,616
		20-25	<20	-1,433	1,501	,706
			>25	-2,500	1,803	,492
		>25	<20	1,067	1,002	,616
			20-25	2,500	1,803	,492

*. La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05.

De esta manera, al comparar a las pacientes según el IMC, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros reflejados en las tablas 11.1, 11.2 y 11.3.

Gráfico 5.7 Comparación de medias de EDI desconfianza según IMC

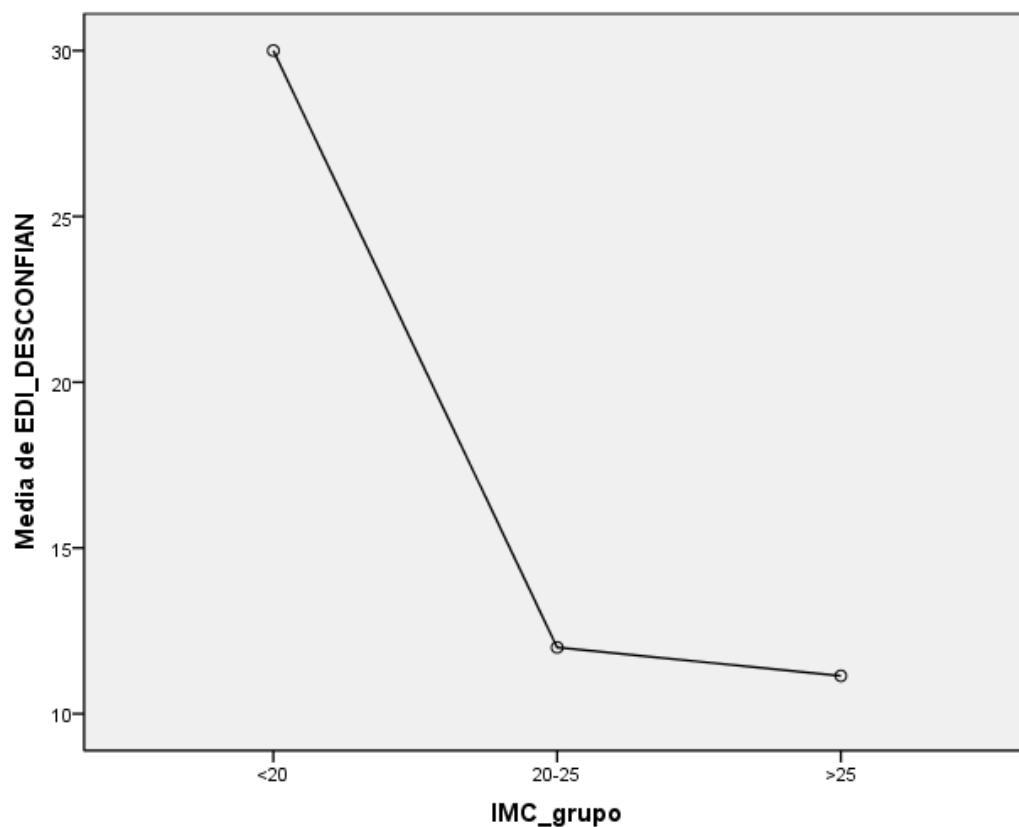


Gráfico 5.8 Comparación de medias de BSQ total según IMC

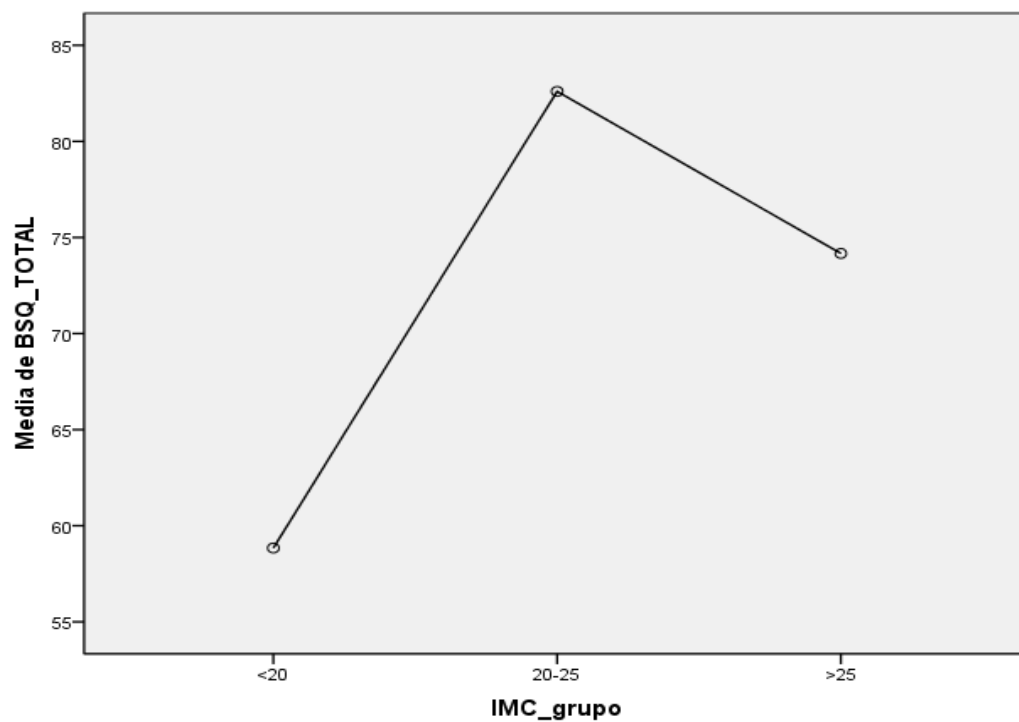


Gráfico 5.9 Comparación de medias de BSQ IC según IMC

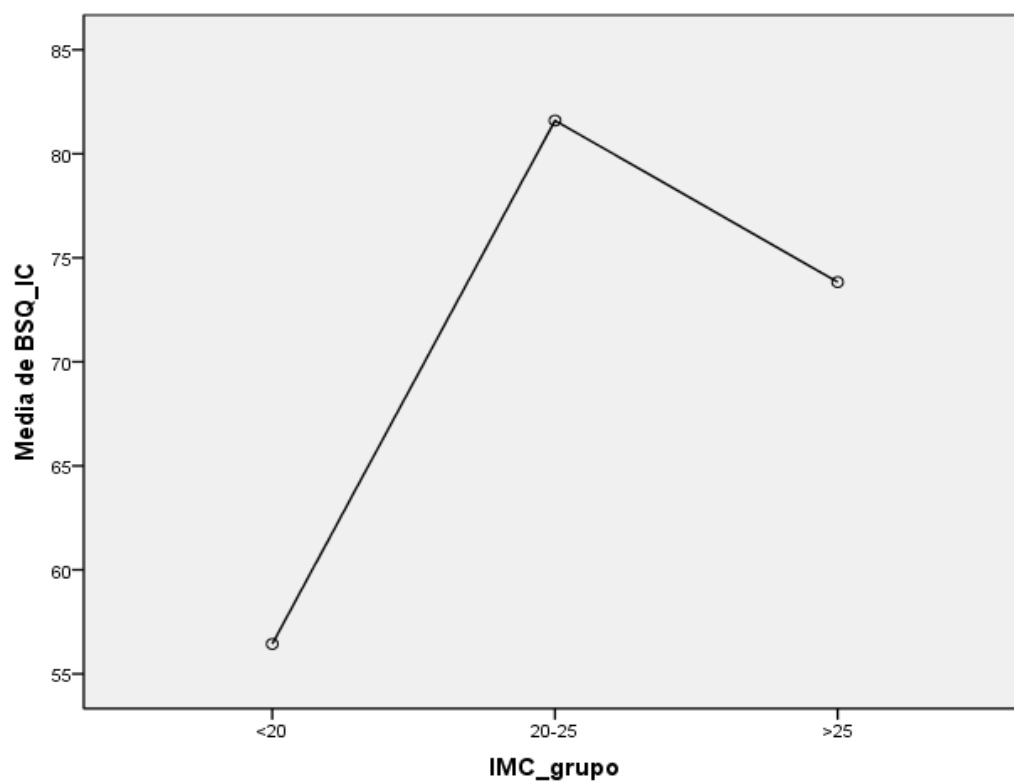
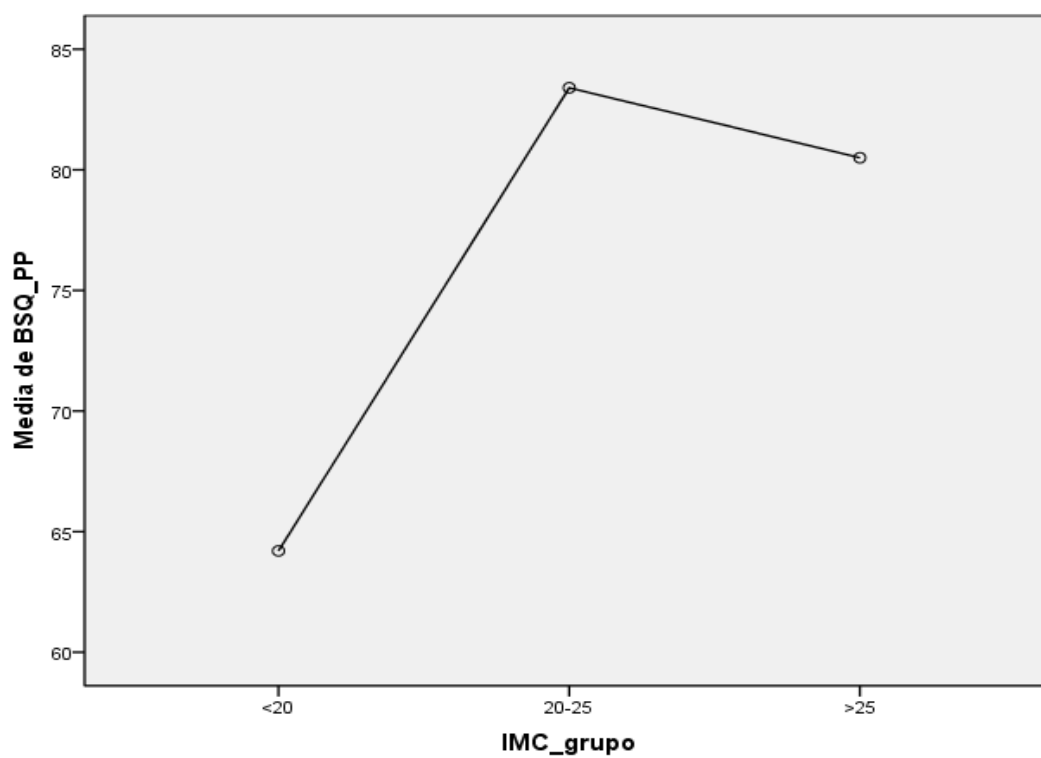


Gráfico 5.10 Comparación de medias de BSQ PP según IMC



5.5. ANÁLISIS DEL TRAUMA

5.5.1 Análisis del trauma sexual según el cuestionario de traumas infantiles de Bernstein

Se dividió a la muestra de pacientes en tres grupos según la puntuación de la subescala sexual del cuestionario de Bernstein, de modo que las pacientes se clasificaron en el grupo de ausencia de trauma sexual (puntuaciones de cero a cuatro), en el grupo de trauma sexual leve (puntuaciones de entre cinco y nueve) y en el grupo de trauma sexual grave (puntuaciones entre diez y quince).

Tabla 13.1 ANOVA varianzas iguales

Prueba de homogeneidad de varianzas

	Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
MDA	1,442	2	15	,268
PC FÓBICA	1,251	2	11	,324
PC SÁDICA	1,005	2	11	,397
PPG ESQUIZOTÍPICA	,297	2	11	,749
SC ALCOHOL	1,058	2	11	,380
BITE GRAVEDAD	,693	2	11	,521
BARRATT TOTAL	1,681	2	9	,240
BARRATT COGNITIVA	,380	2	9	,694
BARRATT MOTORA	,870	2	9	,452
SCIDII DEPENDIENTE	,807	2	13	,467
CAT DELITOS	,410	2	20	,669
CAT SEXUAL	1,522	2	20	,243
TQ	,792	2	19	,467
RD LIBRE	2,204	2	14	,147
RD FÁCIL	,132	2	14	,877

ANOVA

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
MDA	Inter-grupos	,726	2	,363	3,681	,050
	Intra-grupos	1,480	15	,099		
	Total	2,206	17			
PC FÓBICA	Inter-grupos	824,625	2	412,313	3,614	,062
	Intra-grupos	1254,875	11	114,080		
	Total	2079,500	13			
PC SÁDICA	Inter-grupos	911,250	2	455,625	2,927	,096
	Intra-grupos	1712,250	11	155,659		
	Total	2623,500	13			
PPG ESQUIZOTÍPICA	Inter-grupos	543,214	2	271,607	2,807	,104
	Intra-grupos	1064,500	11	96,773		
	Total	1607,714	13			
SC ALCOHOL	Inter-grupos	616,429	2	308,214	3,191	,081
	Intra-grupos	1062,500	11	96,591		
	Total	1678,929	13			
BITE GRAVEDAD	Inter-grupos	4054,339	2	2027,170	4,076	,047
	Intra-grupos	5471,375	11	497,398		
	Total	9525,714	13			
BARRATT TOTAL	Inter-grupos	1669,071	2	834,536	8,872	,007

Marcadores inflamatorios en los trastornos de la conducta alimentaria en relación a los antecedentes traumáticos y otros parámetros clínicos

	Intra-grupos	846,595	9	94,066		
	Total	2515,667	11			
BARRATT	Inter-grupos	2186,786	2	1093,393	6,395	,019
COGNITIVA	Intra-grupos	1538,881	9	170,987		
	Total	3725,667	11			
BARRATT MOTORA	Inter-grupos	3988,821	2	1994,411	9,059	,007
	Intra-grupos	1981,429	9	220,159		
	Total	5970,250	11			
SCIDII	Inter-grupos	1714,444	2	857,222	4,876	,026
DEPENDIENTE	Intra-grupos	2285,556	13	175,812		
	Total	4000,000	15			
CAT DELITOS	Inter-grupos	5,340	2	2,670	5,554	,012
	Intra-grupos	9,616	20	,481		
	Total	14,957	22			
CAT SEXUAL	Inter-grupos	42,007	2	21,004	22,168	,000
	Intra-grupos	18,949	20	,947		
	Total	60,957	22			
TQ	Inter-grupos	237,716	2	118,858	5,738	,011
	Intra-grupos	393,602	19	20,716		
	Total	631,318	21			
RD LIBRE	Inter-grupos	39,559	2	19,779	10,070	,002

Marcadores inflamatorios en los trastornos de la conducta alimentaria en relación a los antecedentes traumáticos y otros parámetros clínicos

RD FÁCIL	Intra-grupos	27,500	14	1,964		
	Total	67,059	16			
	Inter-grupos	33,346	2	16,673	10,198	,002
	Intra-grupos	22,889	14	1,635		
	Total	56,235	16			

Comparaciones múltiples

DMS

Variable dependiente	TI grupos	TI grupos	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
MDA	No trauma	Trauma sexual leve	-,078569	,165527	,642	-,431382	,274243
		Trauma sexual grave	-,562069*	,209377	,017	-1,00834	-,115792
	Trauma sexual leve	No trauma	,0785694	,165527	,642	-,274243	,4313824
		Trauma sexual grave	-,483500*	,222078	,046	-,956848	-,010151
	Trauma sexual grave	No trauma	,562069*	,209377	,017	,1157923	1,008346
		Trauma sexual leve	-,483500*	,222077	,046	-,0101516	-,9568483

PC FÓBICA	No trauma	Trauma sexual leve	-16,125*	6,541	,031	-30,52	-1,73
		Trauma sexual grave	3,375	8,444	,697	-15,21	21,96
	Trauma sexual leve	No trauma	16,125*	6,541	,031	1,73	30,52
		Trauma sexual grave	19,500	9,250	,059	-,86	39,86
	Trauma sexual grave	No trauma	-3,375	8,444	,697	-21,96	15,21
		Trauma sexual leve	-19,500	9,250	,059	-39,86	,86
	PC SÁDICA	No trauma	-13,500	7,640	,105	-30,32	3,32
		Trauma sexual leve	11,250	9,863	,278	-10,46	32,96
PPG ESQUIZOTÍPICA	No trauma	Trauma sexual leve	-14,250*	6,024	,037	-27,51	-,99
		Trauma sexual grave	-3,750	7,777	,639	-20,87	13,37
	Trauma	No trauma	14,250*	6,024	,037	,99	27,51
		Trauma sexual leve	11,250	9,863	,278	-32,96	10,46
	Trauma sexual grave	No trauma	-11,250	9,863	,278	-32,96	10,46
		Trauma sexual leve	-24,750*	10,805	,043	-48,53	-,97
	Trauma sexual leve	No trauma	13,500	7,640	,105	-3,32	30,32
		Trauma sexual grave	24,750*	10,805	,043	,97	48,53

	sexual leve	Trauma	10,500	8,519	,243	-8,25	29,25
		sexual grave					
	Trauma	No trauma	3,750	7,777	,639	-13,37	20,87
	sexual grave	Trauma	-10,500	8,519	,243	-29,25	8,25
		sexual leve					
SC ALCOHOL	No trauma	Trauma	-7,000	6,018	,269	-20,25	6,25
		sexual leve					
		Trauma	14,500	7,770	,089	-2,60	31,60
		sexual grave					
	Trauma	No trauma	7,000	6,018	,269	-6,25	20,25
	sexual leve	Trauma	21,500*	8,511	,028	2,77	40,23
		sexual grave					
	Trauma	No trauma	-14,500	7,770	,089	-31,60	2,60
BITE GRAVEDAD	sexual grave	Trauma	-21,500*	8,511	,028	-40,23	-2,77
		sexual leve					
	No trauma	Trauma	-34,875*	13,657	,027	-64,93	-4,82
		sexual leve					
		Trauma	-33,375	17,632	,085	-72,18	5,43
		sexual grave					
	Trauma	No trauma	34,875*	13,657	,027	4,82	64,93
	sexual leve	Trauma	1,500	19,314	,939	-41,01	44,01
		sexual grave					
	Trauma	No trauma	33,375	17,632	,085	-5,43	72,18
	sexual grave	Trauma	-1,500	19,314	,939	-44,01	41,01
		sexual leve					

Marcadores inflamatorios en los trastornos de la conducta alimentaria en relación a los antecedentes traumáticos y otros parámetros clínicos

BARRATT TOTAL	No trauma	Trauma sexual leve	-28,048*	6,693	,002	-43,19	-12,91
		Trauma sexual grave	-5,214	7,776	,519	-22,81	12,38
	Trauma sexual leve	No trauma	28,048*	6,693	,002	12,91	43,19
		Trauma sexual grave	22,833*	8,854	,030	2,80	42,86
	Trauma sexual grave	No trauma	5,214	7,776	,519	-12,38	22,81
		Trauma sexual leve	-22,833*	8,854	,030	-42,86	-2,80
	No trauma	Trauma sexual leve	-29,762*	9,023	,009	-50,17	-9,35
		Trauma sexual grave	5,071	10,484	,640	-18,65	28,79
BARRATT COGNITIVA	Trauma sexual leve	No trauma	29,762*	9,023	,009	9,35	50,17
		Trauma sexual grave	34,833*	11,937	,017	7,83	61,84
	Trauma sexual grave	No trauma	-5,071	10,484	,640	-28,79	18,65
		Trauma sexual leve	-34,833*	11,937	,017	-61,84	-7,83
	No trauma	Trauma sexual leve	-43,286*	10,239	,002	-66,45	-20,12
		Trauma sexual grave	-7,286	11,897	,555	-34,20	19,63
BARRATT MOTORA	Trauma	No trauma	43,286*	10,239	,002	20,12	66,45

Marcadores inflamatorios en los trastornos de la conducta alimentaria en relación a los antecedentes traumáticos y otros parámetros clínicos

	sexual leve	Trauma	36,000*	13,545	,026	5,36	66,64
		sexual grave					
	Trauma	No trauma	7,286	11,897	,555	-19,63	34,20
	sexual grave	Trauma	-36,000*	13,545	,026	-66,64	-5,36
		sexual leve					
SCIDII DEPENDIENTE	No trauma	Trauma	-15,778	7,396	,053	-31,76	,20
		sexual leve					
		Trauma	17,222	10,365	,121	-5,17	39,62
		sexual grave					
	Trauma	No trauma	15,778	7,396	,053	-,20	31,76
	sexual leve	Trauma	33,000*	11,094	,011	9,03	56,97
		sexual grave					
	Trauma	No trauma	-17,222	10,365	,121	-39,62	5,17
	sexual grave	Trauma	-33,000*	11,094	,011	-56,97	-9,03
		sexual leve					
CAT DELITOS	No trauma	Trauma	-,899*	,312	,009	-1,55	-,25
		sexual leve					
		Trauma	-1,121*	,452	,022	-2,06	-,18
		sexual grave					
	Trauma	No trauma	,899*	,312	,009	,25	1,55
	sexual leve	Trauma	-,222	,462	,636	-1,19	,74
		sexual grave					
	Trauma	No trauma	1,121*	,452	,022	,18	2,06
	sexual grave	Trauma	,222	,462	,636	-,74	1,19
		sexual leve					

CAT SEXUAL	No trauma	Trauma sexual leve	-2,677*	,438	,000	-3,59	-1,76
		Trauma sexual grave	-2,788*	,634	,000	-4,11	-1,47
	Trauma sexual leve	No trauma	2,677*	,438	,000	1,76	3,59
		Trauma sexual grave	-,111	,649	,866	-1,46	1,24
	Trauma sexual grave	No trauma	2,788*	,634	,000	1,47	4,11
		Trauma sexual leve	,111	,649	,866	-1,24	1,46
TQ	No trauma	Trauma sexual leve	-5,420*	2,115	,019	-9,85	-,99
		Trauma sexual grave	-8,545*	2,965	,010	-14,75	-2,34
	Trauma sexual leve	No trauma	5,420*	2,115	,019	,99	9,85
		Trauma sexual grave	-3,125	3,081	,323	-9,57	3,32
	Trauma sexual grave	No trauma	8,545*	2,965	,010	2,34	14,75
		Trauma sexual leve	3,125	3,081	,323	-3,32	9,57
RD LIBRE	No trauma	Trauma sexual leve	-3,167*	,739	,001	-4,75	-1,58
		Trauma sexual grave	-2,667*	1,096	,029	-5,02	-,32
	Trauma	No trauma	3,167*	,739	,001	1,58	4,75

Marcadores inflamatorios en los trastornos de la conducta alimentaria en relación a los antecedentes traumáticos y otros parámetros clínicos

	sexual leve	Trauma	,500	1,144	,669	-1,95	2,95
		sexual grave					
	Trauma	No trauma	2,667*	1,096	,029	,32	5,02
	sexual grave	Trauma	-,500	1,144	,669	-2,95	1,95
		sexual leve					
RD FÁCIL	No trauma	Trauma	2,944*	,674	,001	1,50	4,39
		sexual leve					
		Trauma	2,278*	1,000	,039	,13	4,42
		sexual grave					
	Trauma	No trauma	-2,944*	,674	,001	-4,39	-1,50
		sexual leve					
		Trauma	-,667	1,044	,533	-2,91	1,57
		sexual grave					
	Trauma	No trauma	-2,278*	1,000	,039	-4,42	-,13
	sexual grave	Trauma	,667	1,044	,533	-1,57	2,91
		sexual leve					

*. La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05.

Las diferencias que se observan entre los tres grupos aparecen recogidas en la tabla 12.1.

Gráfico 5.11 Comparación de medias de MDA según TI

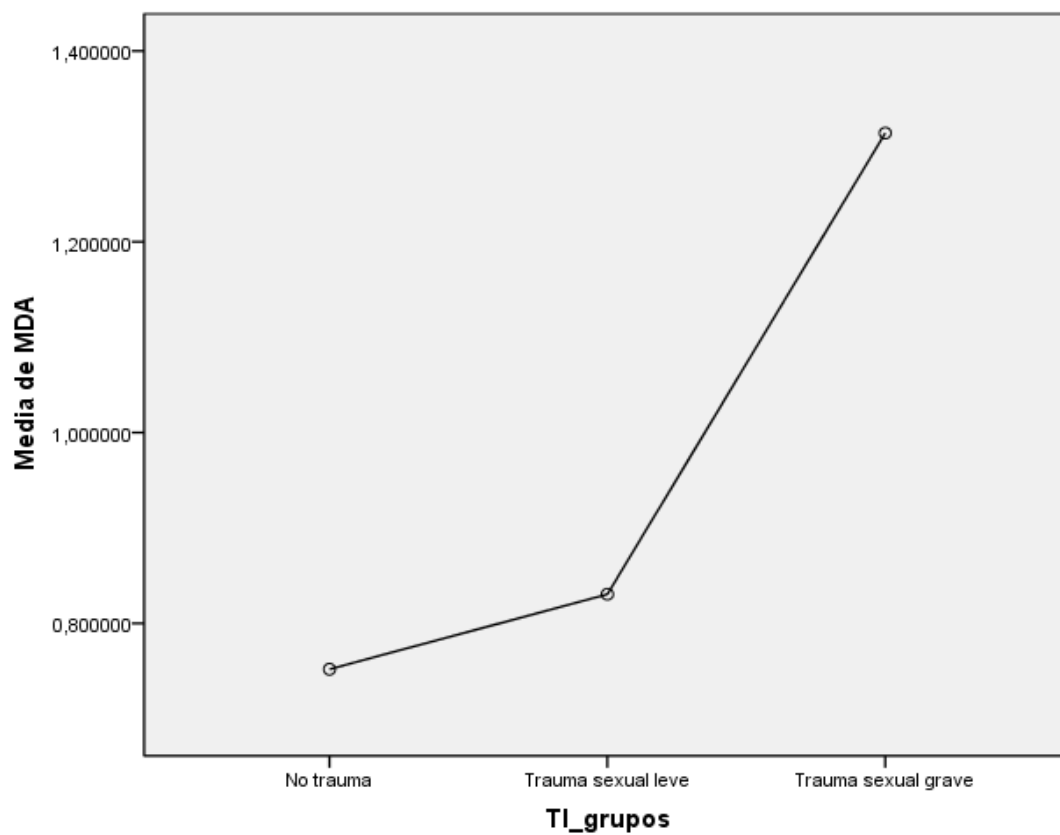


Gráfico 5.12 Comparación de medias Patrón Clínico: Fóbica de según TI

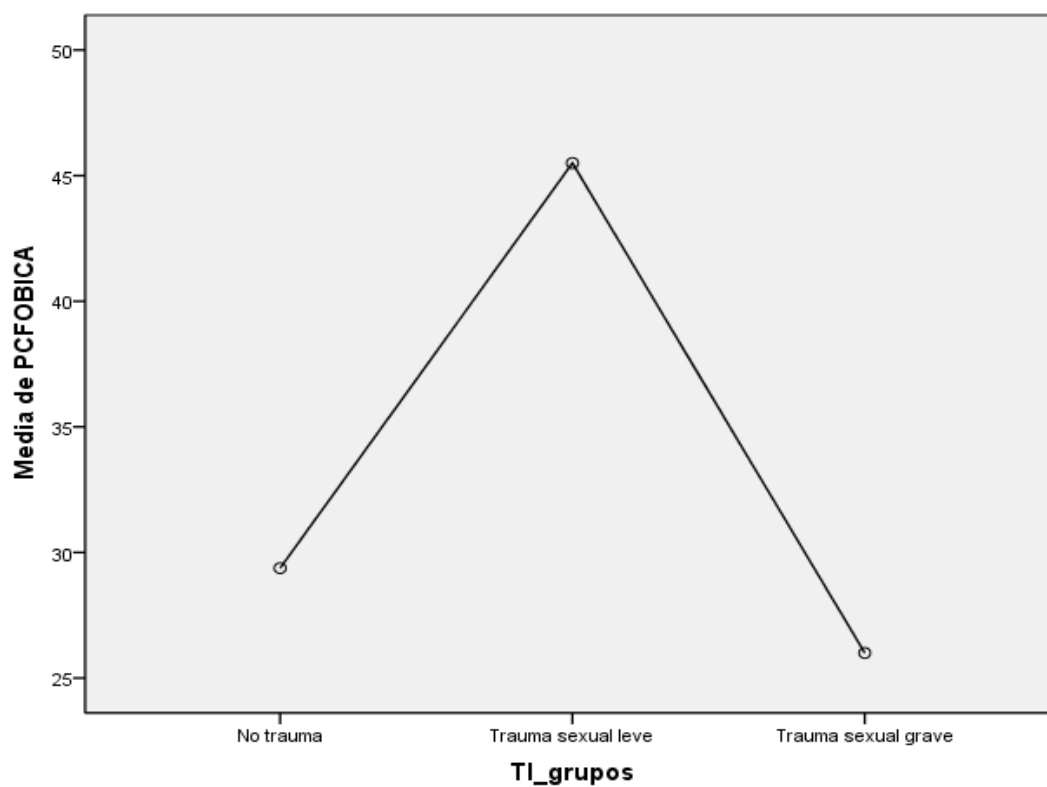


Gráfico 5.13 Comparación de medias de Patrón Clínico: Sádica según TI

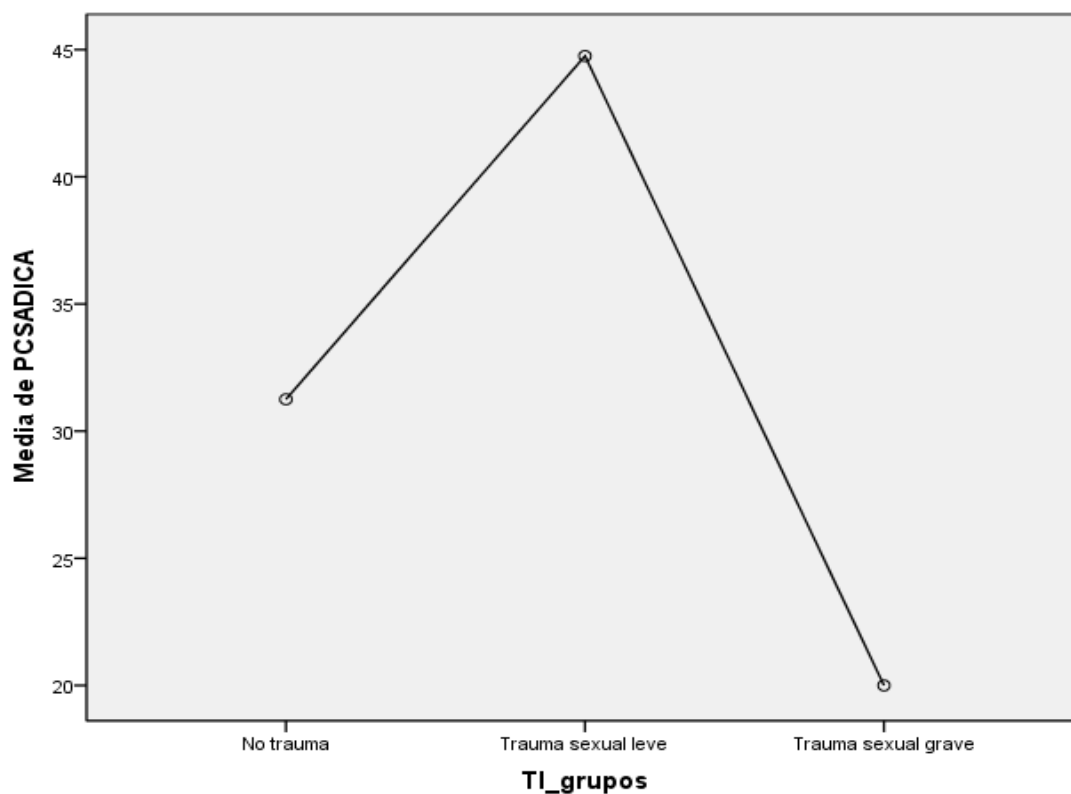


Gráfico 5.14 Comparación de medias de Patología de Personalidad Grave: Esquizotípica según TI

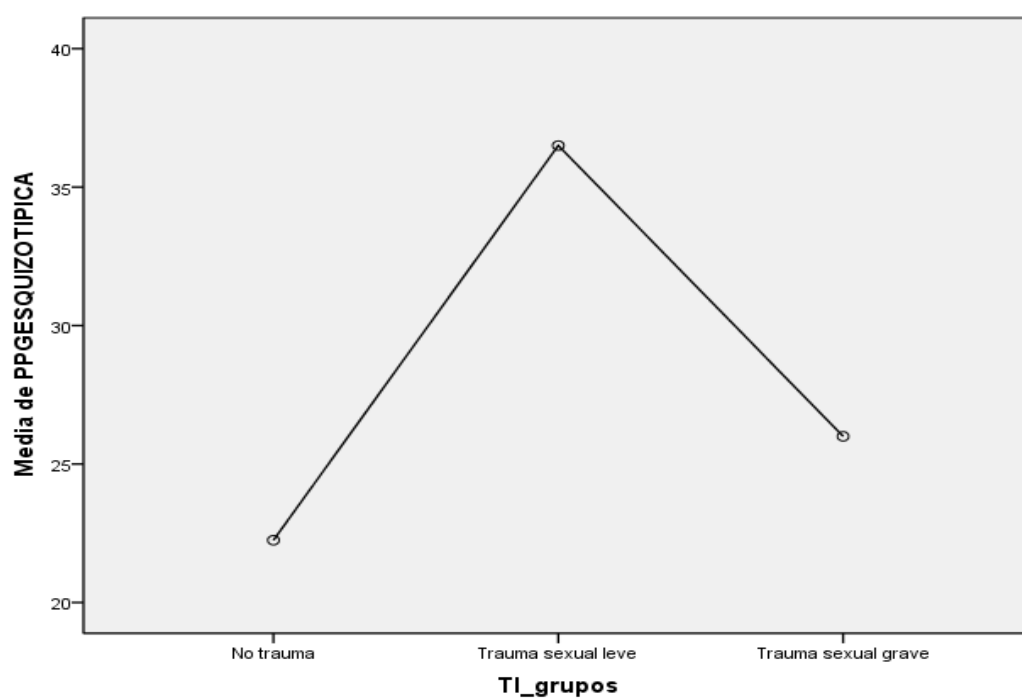


Gráfico 5.15 Comparación de medias de Síndrome Clínico: alcohol según TI

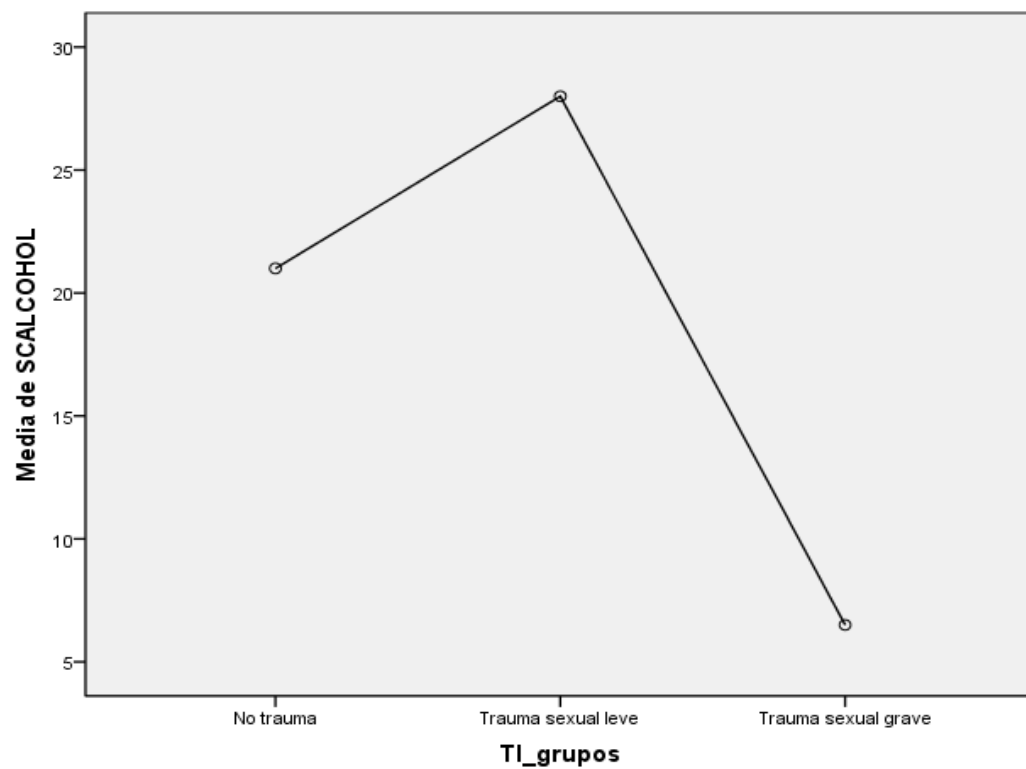


Gráfico 5.16 Comparación de medias de BITE gravedad según TI

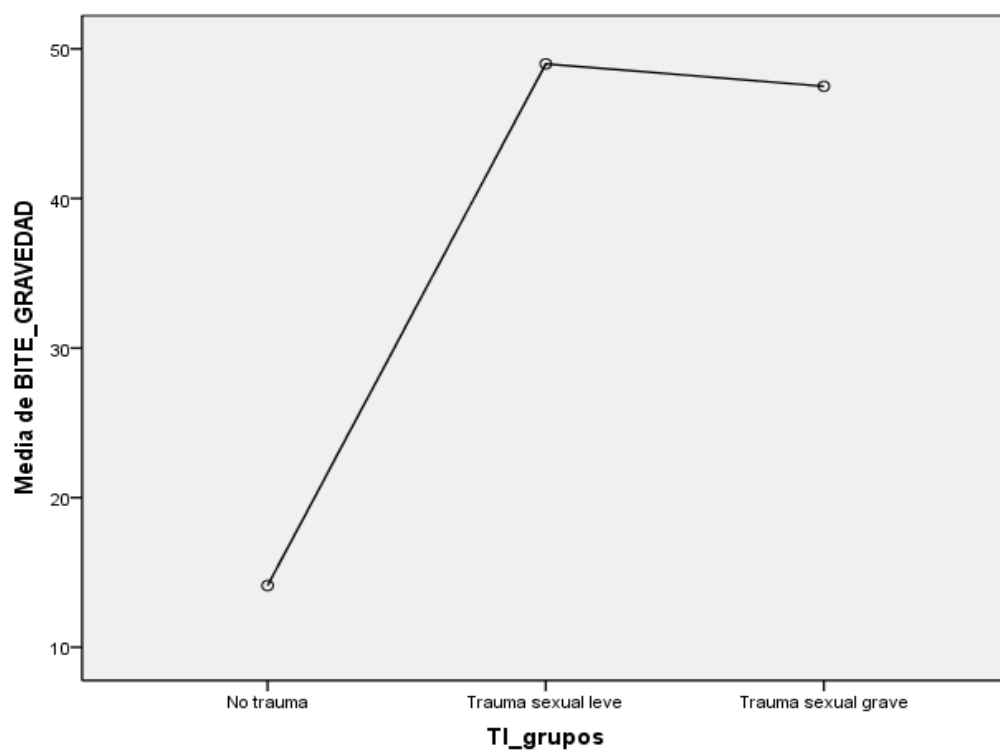


Gráfico 5.17 Comparación de medias de Barratt total según TI

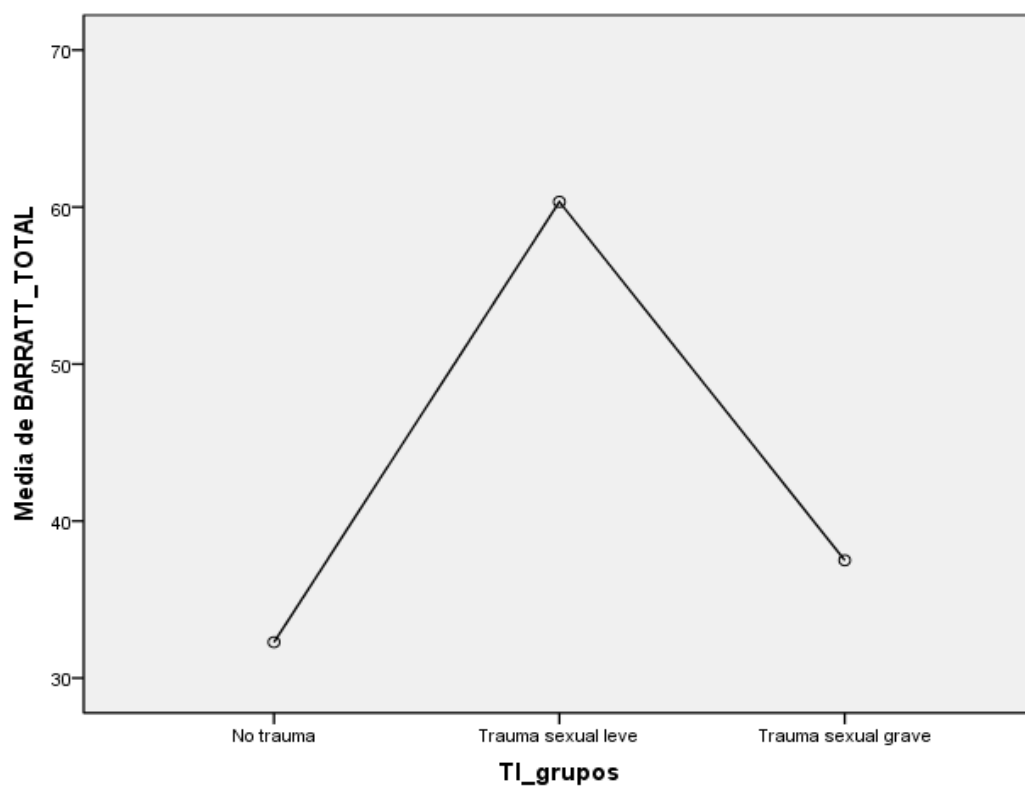


Gráfico 5.18 Comparación de medias de Barratt cognitiva según TI

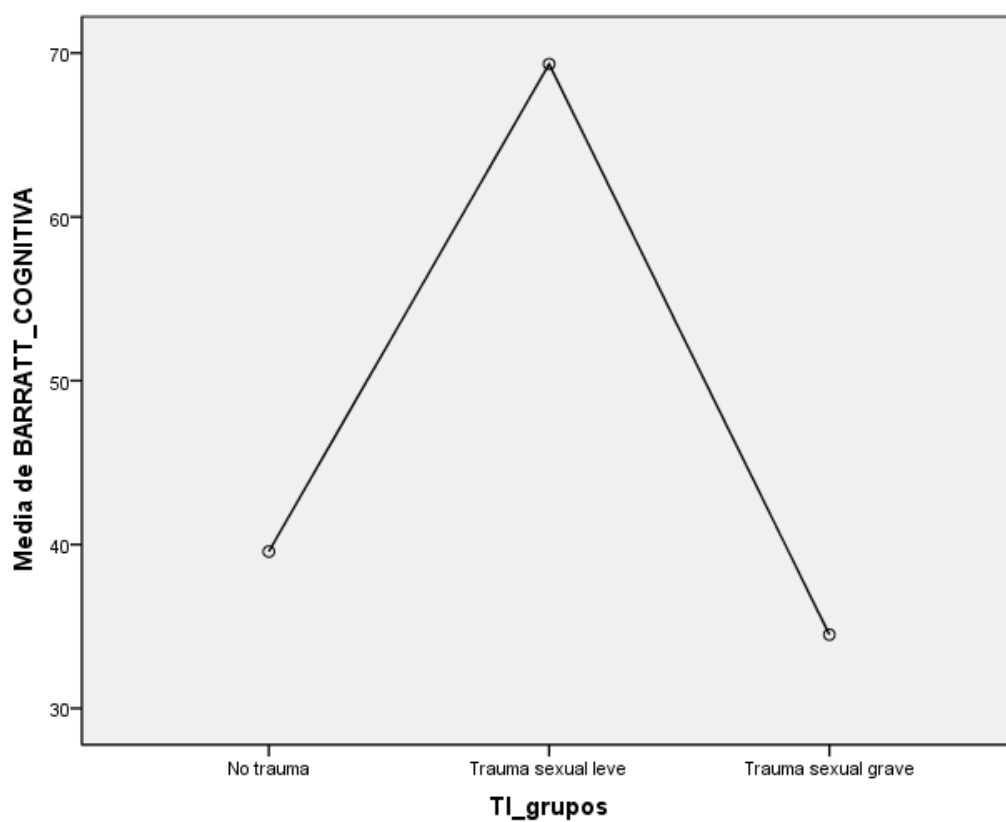


Gráfico 5.19 Comparación de medias de Barratt motora según TI

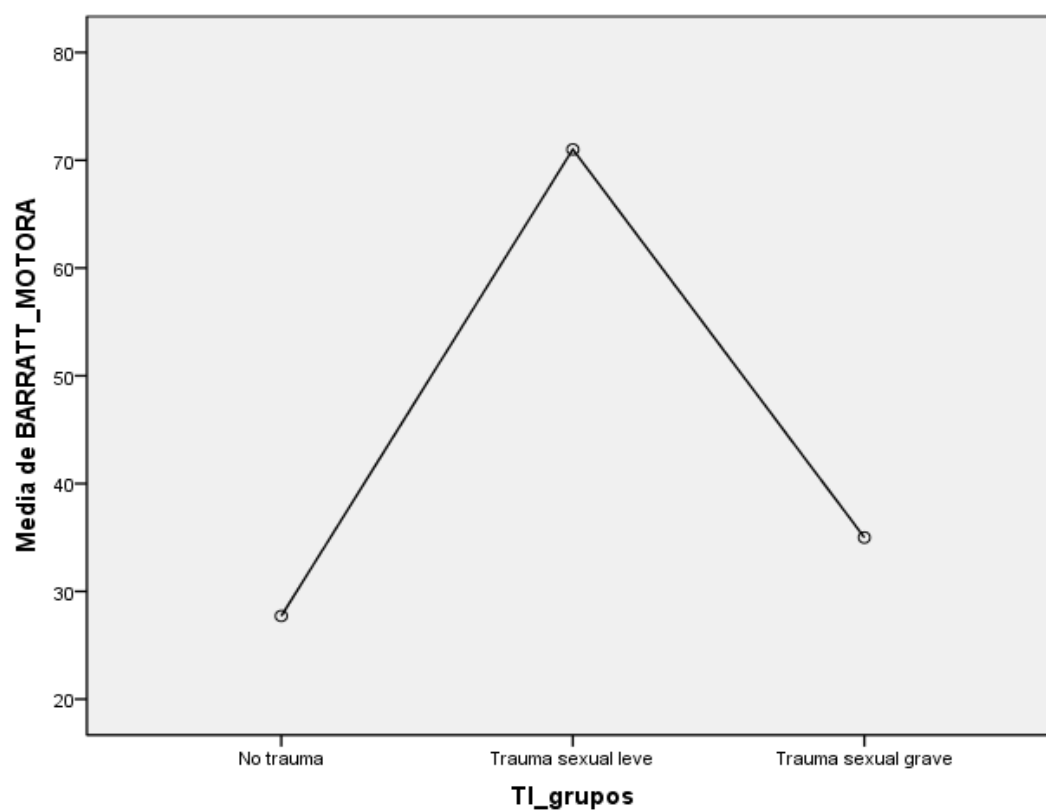


Gráfico 5.20 Comparación de medias de Trastorno de la Personalidad dependiente según TI

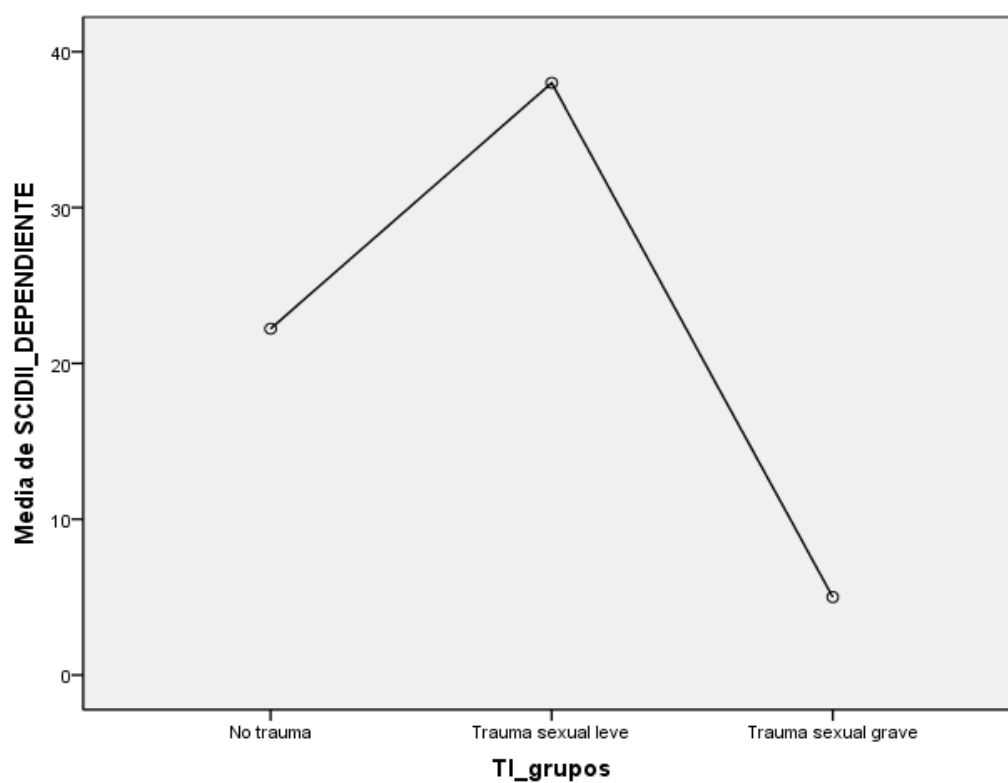


Gráfico 5.21 Comparación de medias de CAT delitos según TI

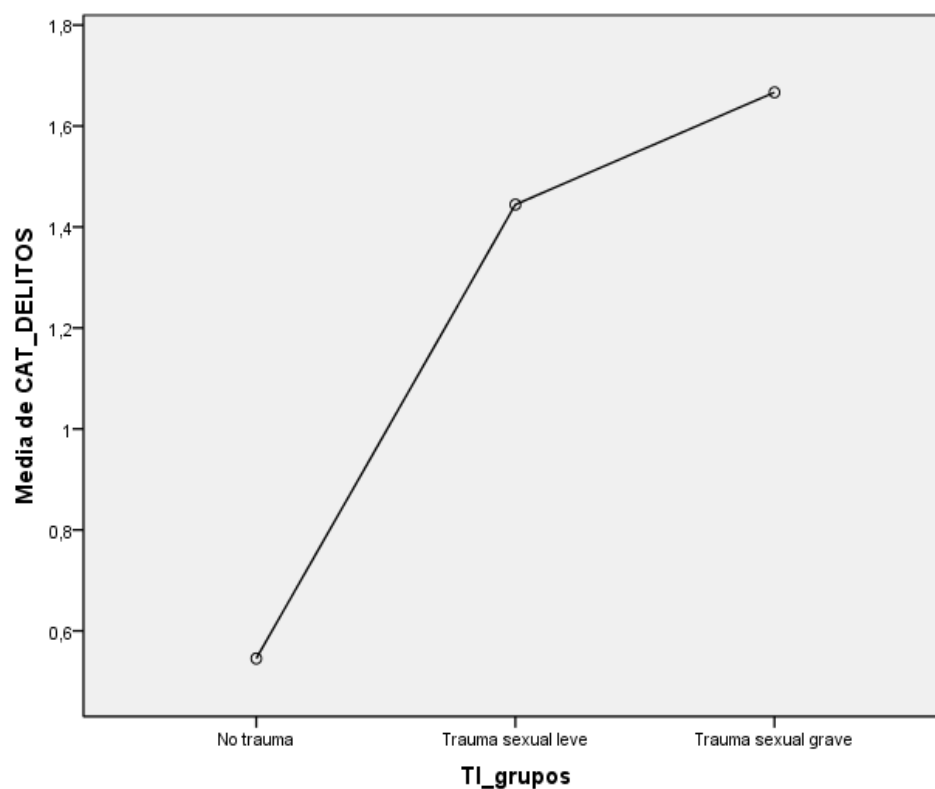


Gráfico 5.22 Comparación de medias de CAT sexual según TI

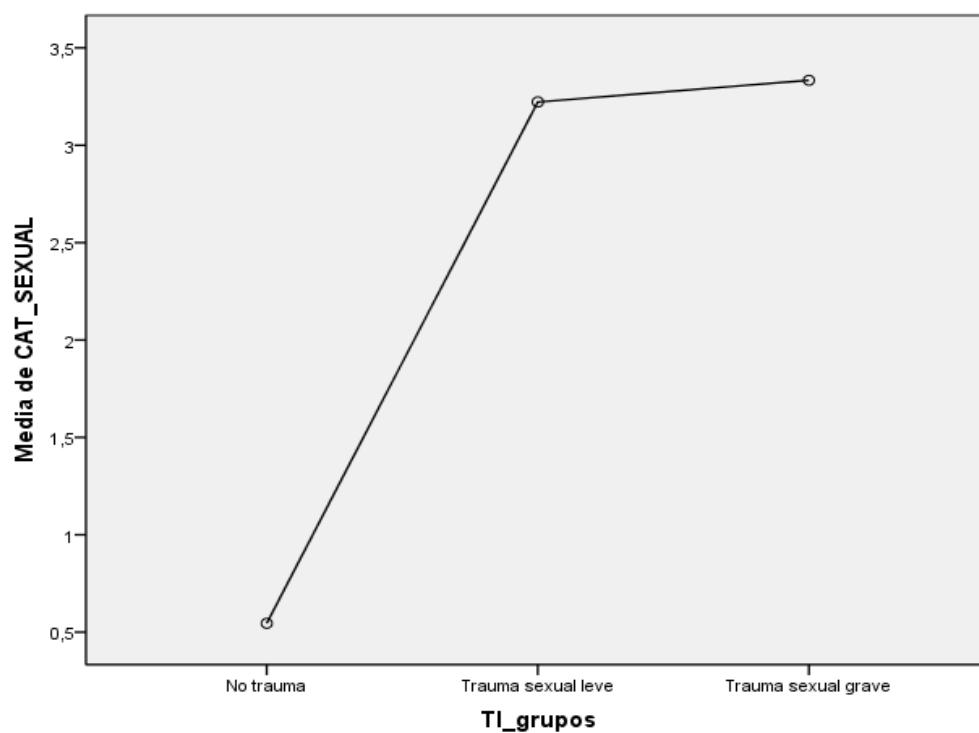


Gráfico 5.23 Comparación de medias de TQ según TI

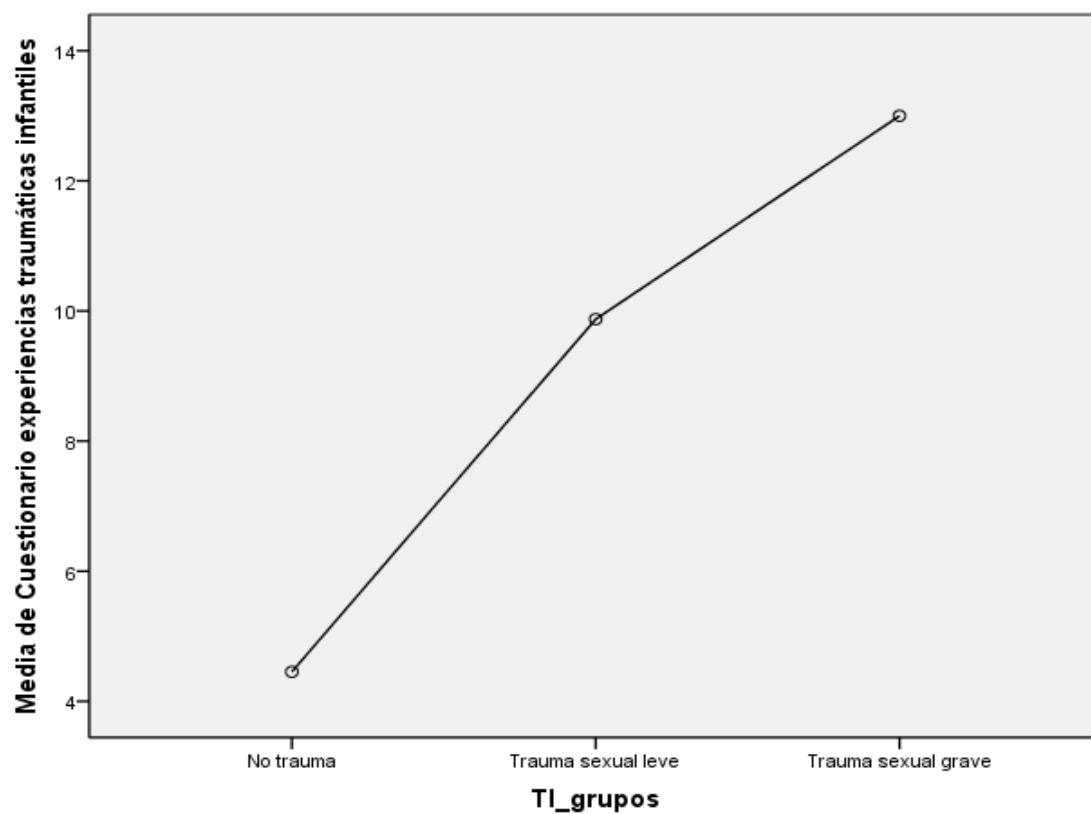


Gráfico 5.24 Comparación de medias de RD libre según TI

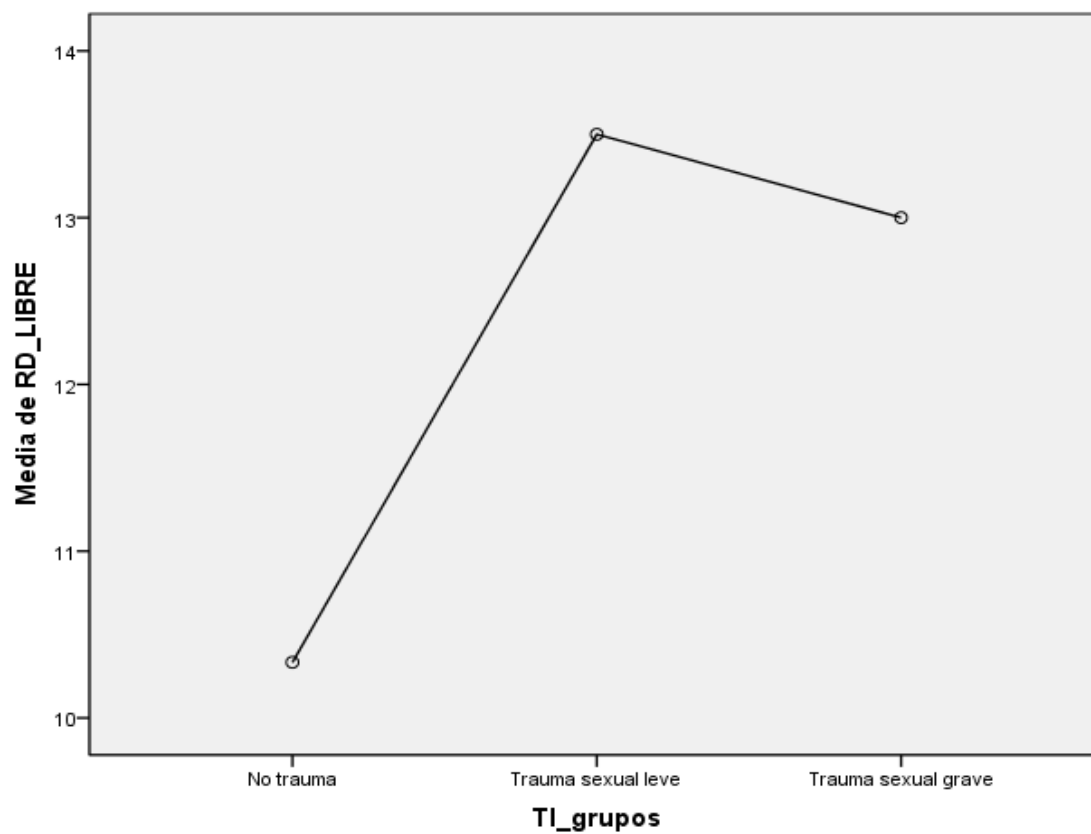


Gráfico 5.25 Comparación de medias de RD fácil según TI

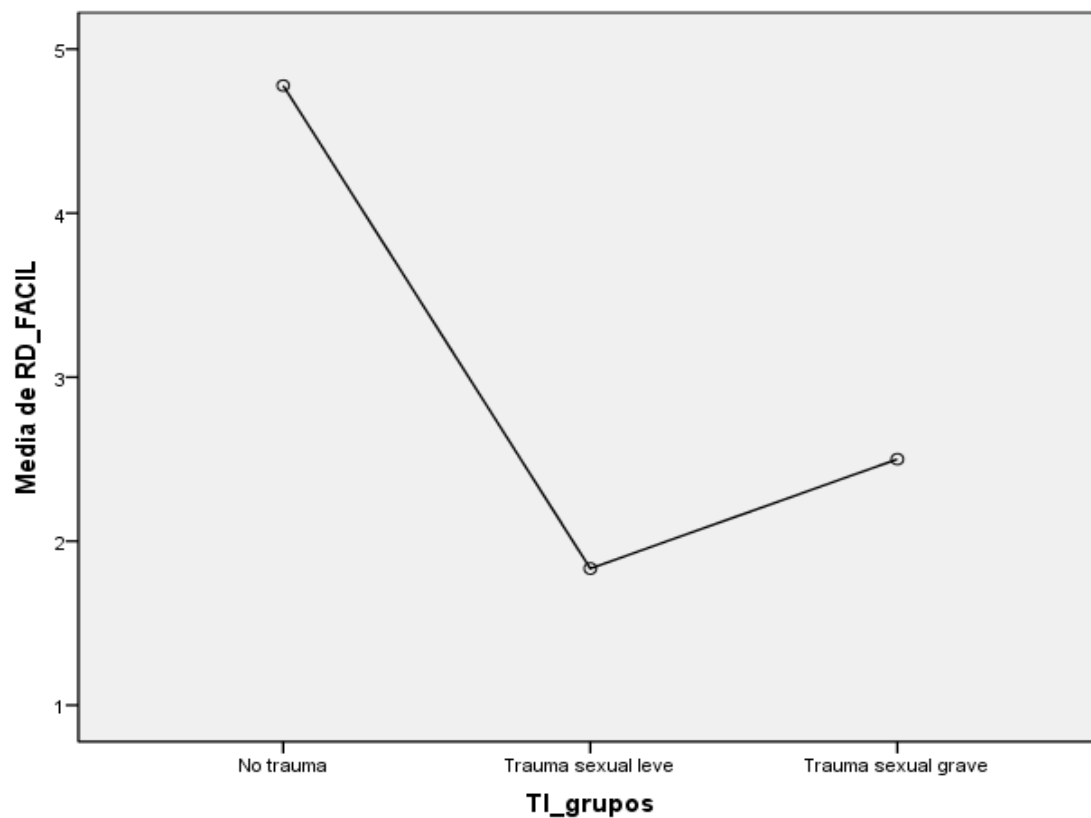


Tabla 13.2 ANOVA varianzas distintas

Prueba de homogeneidad de varianzas

	Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
SCIDII LÍMITE	4,627	2	13	,030
EAT	5,229	2	20	,015
THS	11,341	2	20	,001

ANOVA

		Suma de cuadrados	de gl	Media cuadrática	F	Sig.
SCIDII LÍMITE	Inter-grupos	6808,194	2	3404,097	6,246	,013
	Intra-grupos	7085,556	13	545,043		
	Total	13893,750	15			

EAT	Inter-grupos	135,041	2	67,520	16,193	,000
	Intra-grupos	83,394	20	4,170		
	Total	218,435	22			
THS	Inter-grupos	33,841	2	16,921	6,939	,005
	Intra-grupos	48,768	20	2,438		
	Total	82,609	22			

Comparaciones múltiples

Games-Howell

Variable dependiente	TI_grupos	TI_grupos	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.
SCIDII LÍMITE	No trauma	Trauma sexual leve	-45,778	15,112	,64
		Trauma sexual grave	-22,778	25,483	,725
	Trauma sexual leve No trauma		45,778	15,112	,064
	Trauma sexual grave		23,000	28,792	,745
	Trauma sexual grave	No trauma	22,778	25,483	,725
		Trauma sexual leve	-23,000	28,792	,745
EAT	No trauma	Trauma sexual leve	-3,545	,772	,001
		Trauma sexual grave	-6,879	2,377	,167
	Trauma sexual leve No trauma		3,545*	,772	,001

			Trauma sexual grave	-3,333	2,415	,476
			Trauma sexual grave No trauma	6,879	2,377	,167
			Trauma sexual leve	3,333	2,415	,476
THS	No trauma	Trauma sexual leve		-2,141	,488	,001
		Trauma sexual grave		-3,030	2,204	,487
	Trauma sexual leve No trauma			2,141	,488	,001
	Trauma sexual grave			-,889	2,222	,919
	Trauma sexual grave	No trauma		3,030	2,204	,487
		Trauma sexual leve		,889	2,222	,919

Gráfico 5.26 Comparación de medias de Trastorno límite de la personalidad según TI

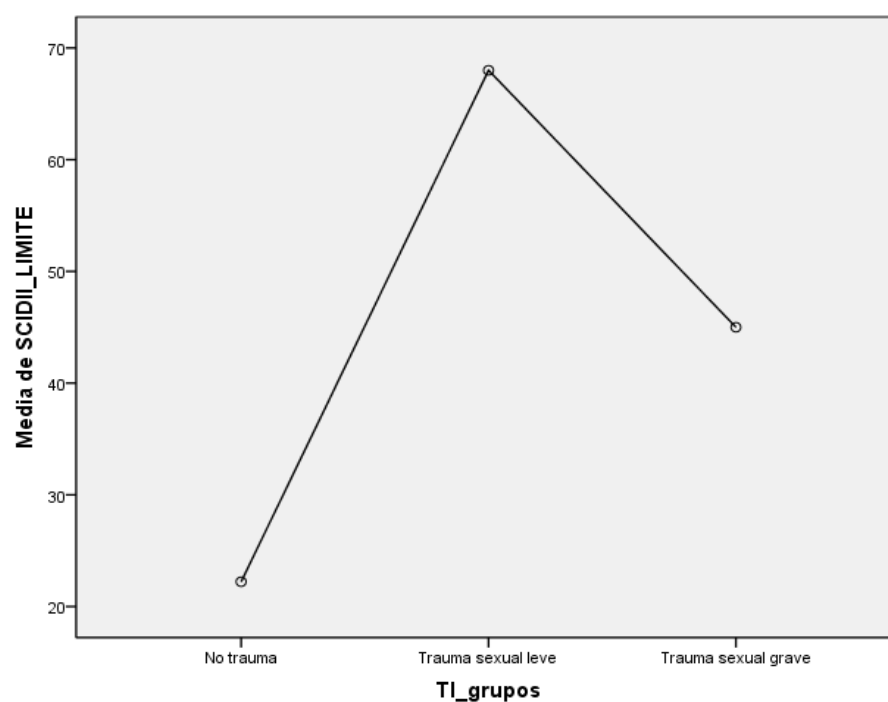


Gráfico 5.27 Comparación de medias de EAT según TI

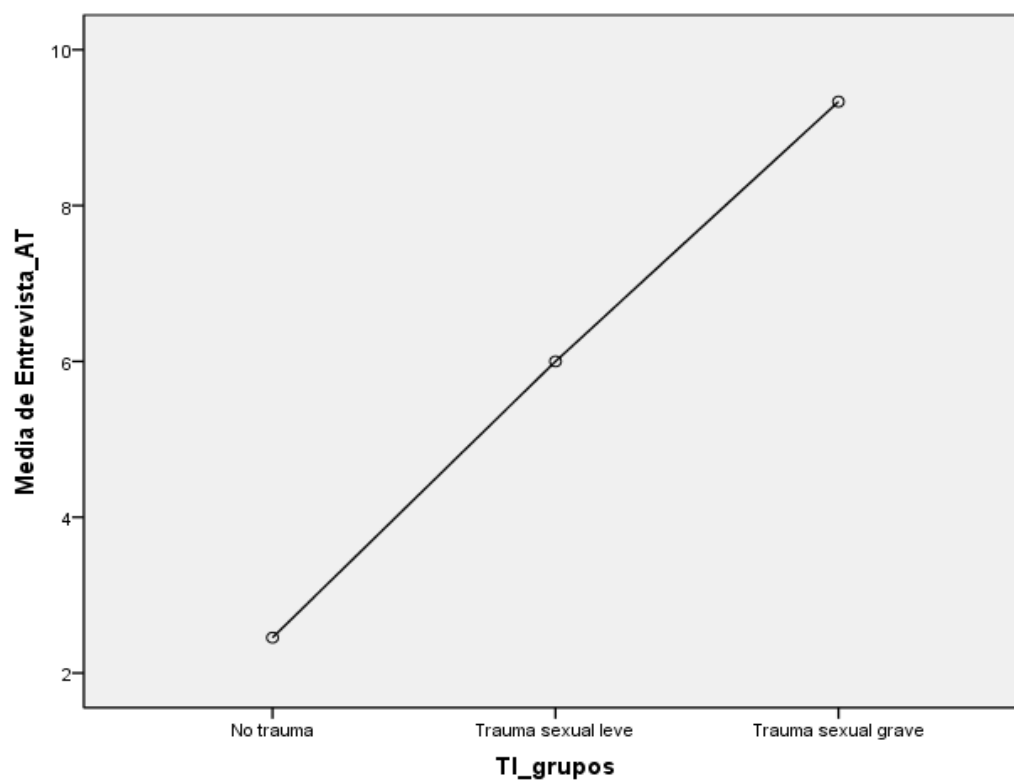
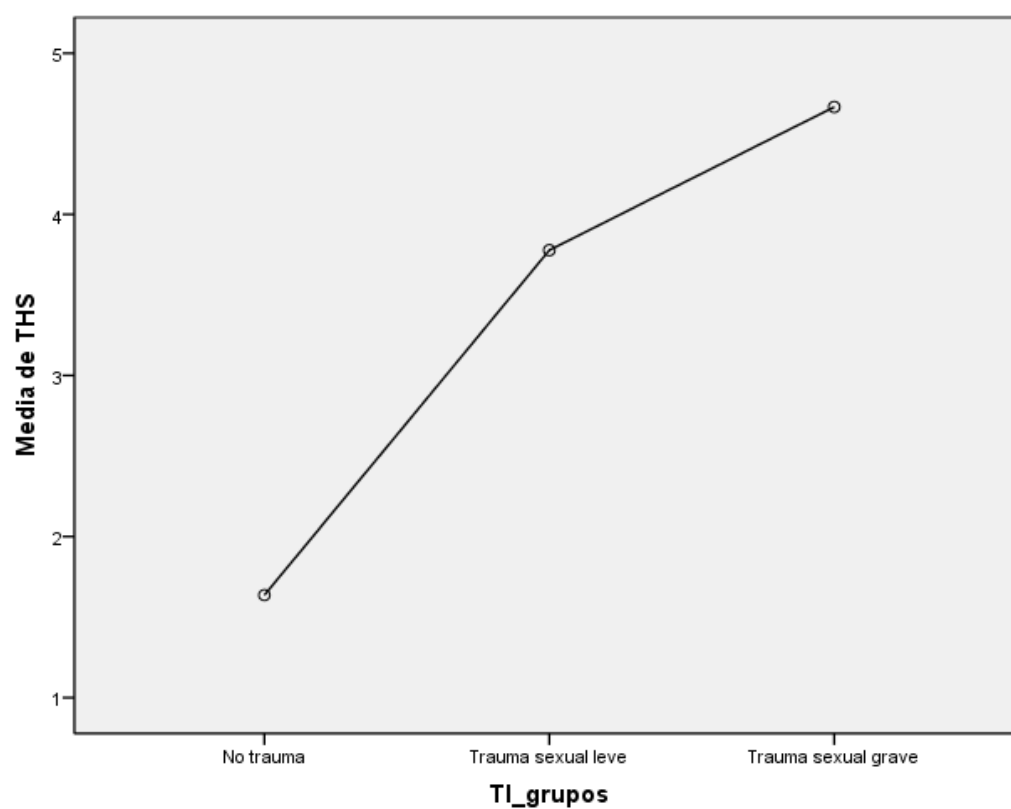


Gráfico 5.28 Comparación de medias de THS según TI



5.6 CORRELACIONES

5.6.1 Toda la muestra de pacientes

Tabla 14.1 Correlaciones entre variables en toda la muestra

Edad	r	P
CAT sexual	-0,452	0,03
FAS F	0,437	0,037
FAS A	0,613	0,002
FAS S	0,561	0,005
FAS TOTAL	0,629	0,001
ANIMALES	0,461	0,035

Edad de inicio	r	P
BITE TOTAL	0,415	0,013
BITE SÍNTOMAS	0,395	0,019
BITE GRAVEDAD	0,383	0,023
EDI SINTOMATOLOGÍA BULÍMICA	0,419	0,011

IMC	r	p
BITE total	0,537	0,001
BITE síntomas	0,518	0,002
BITE gravedad	0,473	0,005
Aceptación	-0,510	0,036
TNFα	R	p
Edad	-0,463	0,013
Talla	0,469	0,031

Marcadores inflamatorios en los trastornos de la conducta alimentaria en relación a los antecedentes traumáticos y otros parámetros clínicos

EAT	0,650	0,003
CAT	0,456	0,05
CAT delitos	0,558	0,013
TI total	0,656	0,002
TI sexual	0,518	0,023
THS	0,547	0,015
Refrenar afrontamiento	0,760	0,029
Búsqueda apoyo social	0,864	0,006
Negación	0,812	0,014

ILβ	r	p
PC esquizoide	0,568	0,017
PC histriónica	0,635	0,006
PC narcisista	0,701	0,002
PC antisocial	0,663	0,004
PC sádica	0,633	0,006
PC compulsiva	-0,544	0,024
PC agresiva	0,621	0,008
PC masoquista	0,661	0,004
PPG esquizotípica	0,521	0,032
PPG límite	0,561	0,019
SC ansiedad	0,747	0,001
SC somatización	0,613	0,009
SC hipomanía	0,601	0,011
SC distimia	0,580	0,015
SC alcohol	0,809	0,001
SG psicótico	0,768	0,001
SG depresión mayor	0,584	0,014

SG delirante	0,763	0,001
BITE gravedad	0,541	0,03
Barratt total	0,585	0,028
SCID antisocial	0,851	0,001
Crecimiento personal	0,713	0,047
Reinterpretación	0,728	0,041
Sobreprotección padre	-0,825	0,043

COX2	r	p
Talla	-0,490	0,033
Peso	-0,464	0,034
PPG límite	-0,505	0,039
SC distimia	-0,524	0,031
SC alcohol	-0,483	0,049
SG depresión mayor	-0,492	0,045
BITE gravedad	-0,574	0,016
EDI insatisfacción	-0,491	0,045
EDI ineficacia	-0,564	0,018
SCID TOC	-0,516	0,028

$\alpha 7$AchR	r	p
TAS	-0,549	0,022
TAD	-0,513	0,035
PC narcisista	-0,558	0,02
PC sádica	-0,485	0,048
PPG paranoide	-0,537	0,026
SC drogas	-0,550	0,022
EDI total	-0,592	0,012

Marcadores inflamatorios en los trastornos de la conducta alimentaria en relación a los antecedentes traumáticos y otros parámetros clínicos

EDI sint bulímica	-0,487	0,048
EDI inef	-0,490	0,046
EDI miedo a madurar	-0,555	0,021
Barratt total	-0,710	0,003
Barratt cognitiva	-0,596	0,019
Barratt motora	-0,711	0,003
SCID paranoide	-0,500	0,034
TMT A	-0,528	0,02
Reinterpretación	0,727	0,026
Actividades distractoras	0,870	0,002

iNOS	r	p
NEO neuroticismo	-0,708	0,001
PC fóbica	-0,539	0,026
PC masoquista	-0,603	0,01
PC límite	-0,532	0,028
SC ansiedad	-0,593	0,012
SC somatización	-0,508	0,037
SC distimia	-0,748	0,001
SC alcohol	-0,492	0,045
SC psicótico	-0,542	0,025
SC depresión mayor	-0,650	0,005
SCID depresivo	-0, 660	0,003

PPAR	r	p
PC histriónica	0,643	0,018
PC narcisista	0,654	0,015
PC antisocial	0,647	0,017

Marcadores inflamatorios en los trastornos de la conducta alimentaria en relación a los antecedentes traumáticos y otros parámetros clínicos

PC sádica	0,0650	0,016
PC agresiva	0,609	0,027
PPG paranoide	0,601	0,03
SC alcohol	0,592	0,033
SG delirante	0,683	0,01
EDI perfección	0,598	0,031

MDA	r	p
TI sexual	0,513	0,03

DPGJ2	r	p
Crecimiento personal	0,695	0,038
Autocontrol Columbia	-0,754	0,031
Cuidado madre	0,813	0,014

ikBa	r	p
Refrenar afrontamiento	0,768	0,016
Búsqueda de apoyo social	0,729	0,026
Negación	0,783	0,013

Cotina	r	p
TMT B	0,420	0,047
Error TMT B	0,642	0,001
Error TMT Sí/No	0,666	0,001

5.6.2 Pacientes con trauma

Tabla 14.2 Correlaciones entre variables entre pacientes con trauma

Edad	r	p
FAS F	0,626	0,039
SC alcohol	-0,825	0,022
EDI impulsos	-0,731	0,039

Edad de inicio	r	p
SC hipomanía	-0,826	0,022
EDI sint bulímica	-0,744	0,034
Planificación activa	-0,824	0,044
TMT A	0,646	0,032
CAT	0,871	0,011

Tiempo de evolución	r	p
NFKB	0,829	0,011
PPAR	0,791	0,019
CGI gravedad	0,879	0,004
FAS F	0,637	0,035
FAS T	0,607	0,048

IMC	r	p
SCID evitativo	0,740	0,023
SCID TOC	0,770	0,015
SCID depresivo	0,733	0,025
THS	0,562	0,036

TNF	r	p
------------	----------	----------

Marcadores inflamatorios en los trastornos de la conducta alimentaria en relación a los antecedentes traumáticos y otros parámetros clínicos

Talla	0,799	0,017
PC esquizoide	0,829	0,041
EDI perfeccionismo	-0,948	0,004
Karolinska	-0,961	0,039
EAT	0,790	0,004
TI total	0,706	0,015
Reinterpretación	0,988	0,002

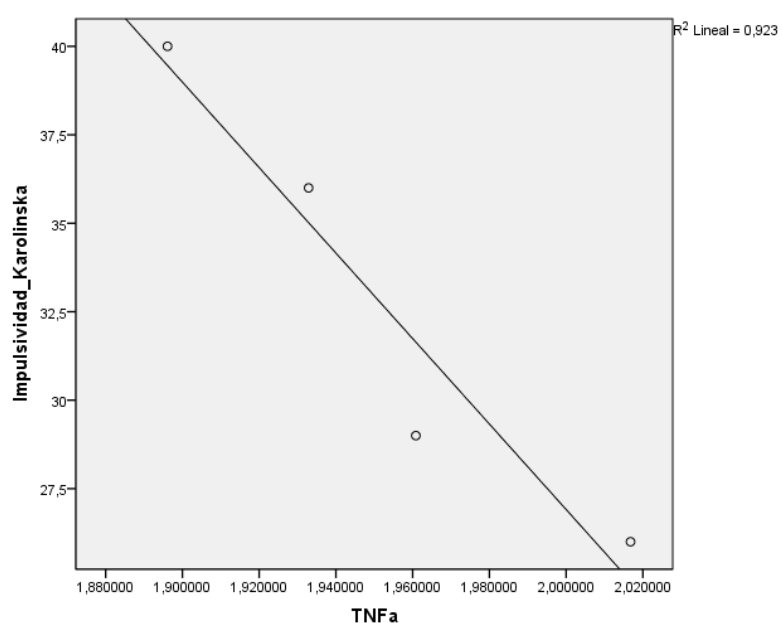


Gráfico 6.1 Correlación entre TNF α y la escala de impulsividad de Karolinska

ILB	r	p
Columbia	-0,961	0,039
SCID límite	-0,842	0,017
Búsqueda apoyo social	0,942	0,017

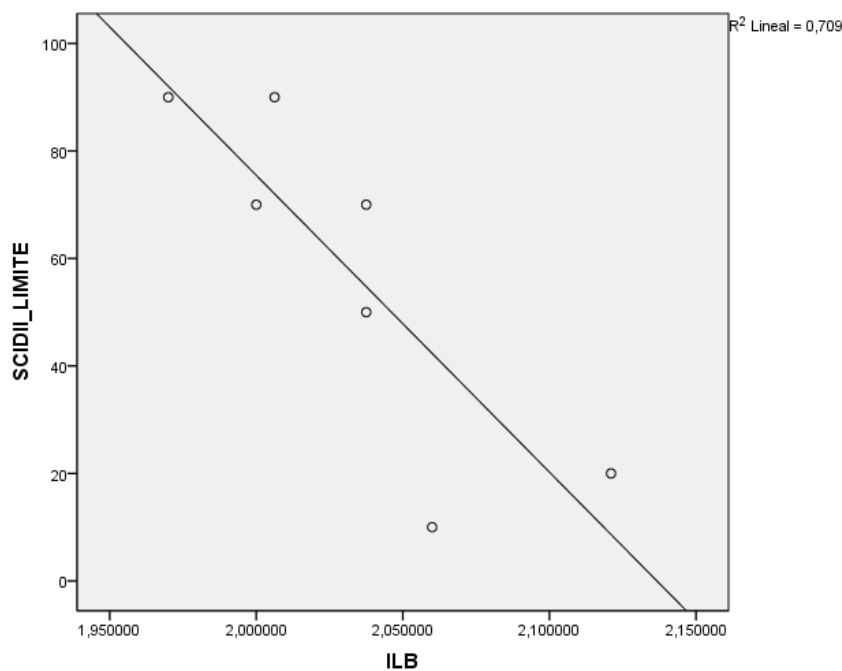


Gráfico 6.2. Correlación entre los niveles de IL-1 β y SCID-límite.

MDA	r	p
PC fóbica	-0,903	0,036
Búsqueda apoyo social	0,920	0,027
RI fácil	0,731	0,039

DPGJ2	r	p
Extroversión	0,738	0,037
EDI perfeccionismo	-0,793	0,019
Búsqueda apoyo social	0,829	0,041
Humor	0,908	0,012

iNOS	r	p
TAS	-0,852	0,031
BSQ total	-0,787	0,036
BSQ IC	-0,786	0,036

Marcadores inflamatorios en los trastornos de la conducta alimentaria en relación a los antecedentes traumáticos y otros parámetros clínicos

BSQ PP	-0,777	0,04
SCID depresivo	-0,752	0,051

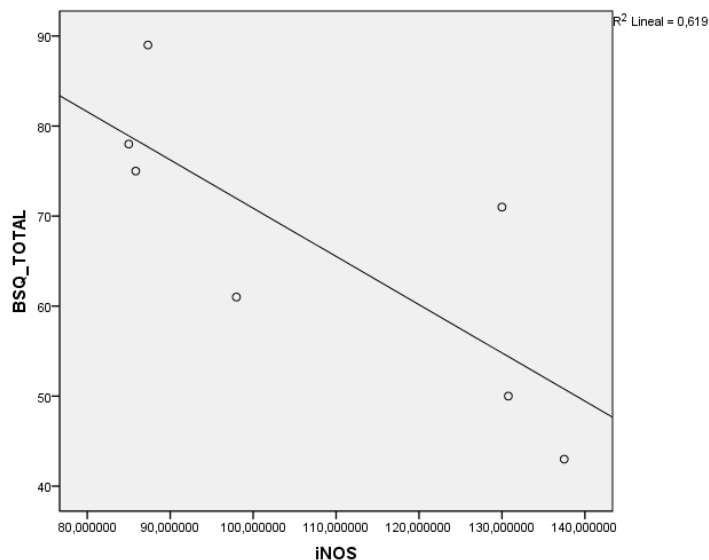


Gráfico 6.3. Correlación entre iNOS y la escala BSQ

COX2	r	p
Talla	-0,689	0,04
Responsabilidad	0,803	0,03
SCID pasivo agresivo	-0,769	0,043
SCID paranoide	-0,913	0,004
TMT A	-0,766	0,016
TMTB	-0,669	0,049

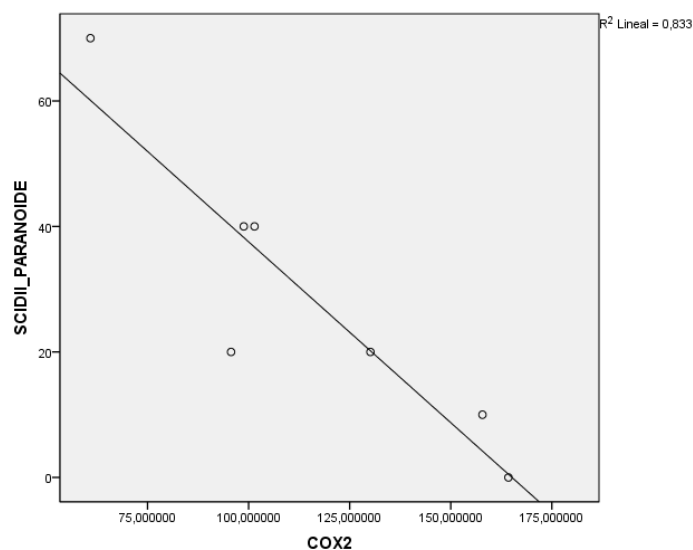


Gráfico 6.4. Correlación entre COX-2 y SCID-paranoide.

Cotinina	r	p
Barratt cognitiva	0,811	0,027
Barratt motora	0,899	0,006
SCID dependiente	0,780	0,013
SCID TOC	0,789	0,011
SCID narcisista	0,707	0,033
SCID límite	0,702	0,035
Concentrar esfuerzos	-0,858	0,029

Cuestionario TQ	ρ	p
Barratt total	0,892	0,042
Barratt motora	0,943	0,005

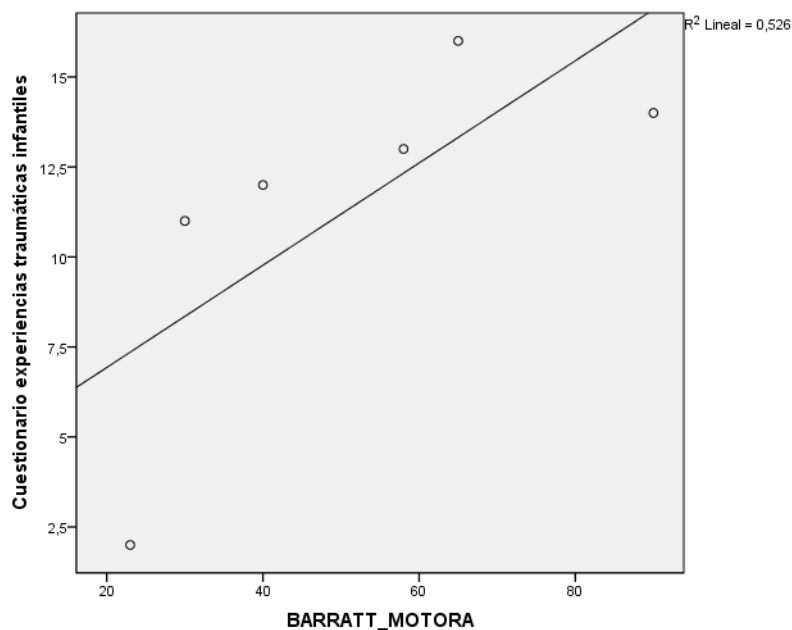


Gráfico 6.5 Correlación entre la escala motora de Barratt y el cuestionario TQ.

5.6.3 Pacientes sin trauma

Tabla 14.3 Correlaciones entre variables en pacientes sin trauma

Edad	r	p
EDI sint bulímica	0,772	0,015
Búsqueda apoyo social	-0,999	0,029

Marcadores inflamatorios en los trastornos de la conducta alimentaria en relación a los antecedentes traumáticos y otros parámetros clínicos

Humor	0,998	0,036
FAS S	0,857	0,014
Errores STROOP	0,799	0,031

Edad de inicio	r	p
GR	0,721	0,044
PPAR	0,738	0,037
Actividades distractoras	1	0,001

IMC	r	p
ILB	0,867	0,002
PC compulsiva	-0,724	0,018
BITE síntomas	0,697	0,037
Barratt cognitiva	-0,897	0,006
SCID TOC	0,699	0,024

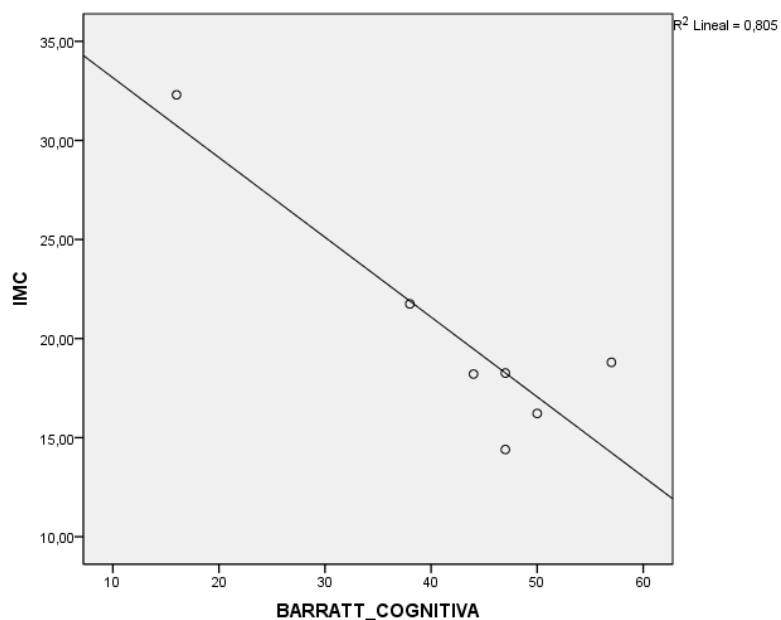


Gráfico 6.6. Correlación entre el IMC y la subescala cognitiva de la escala de Barratt

Marcadores inflamatorios en los trastornos de la conducta alimentaria en relación a los antecedentes traumáticos y otros parámetros clínicos

TNFα	r	p
CAT delitos	0,728	0,04
CAT sexual	0,728	0,04
TI total	0,726	0,042
TI sexual	0,728	0,04
STROOP	-0,914	0,001

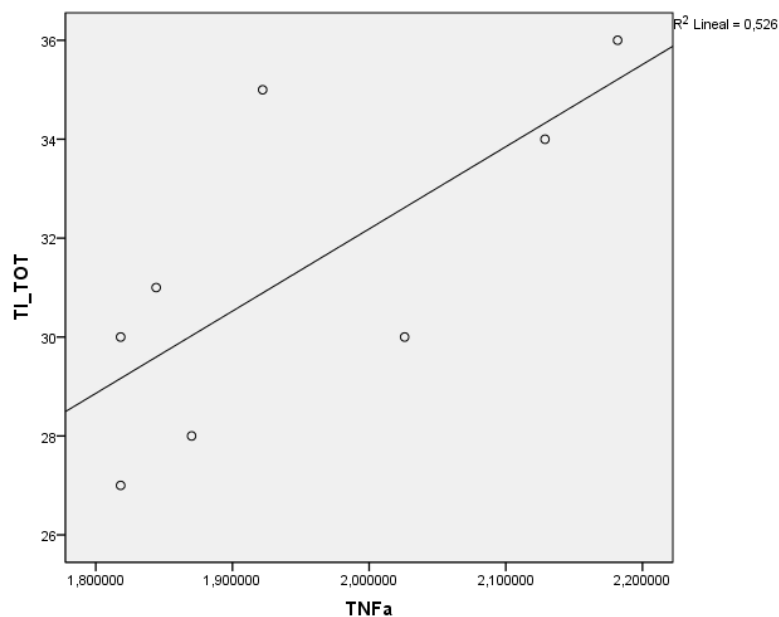


Gráfico 6.7. Correlación entre TNF α y el Cuestionario de Traumas Infantiles de Bernstein (TI)

ILB	r	p
IMC	0,867	0,002
Barratt total	-0,848	0,016
SCID TOC	0,714	0,031
SCID narcisista	-0,698	0,036
Evadirse	-0,998	0,042

Marcadores inflamatorios en los trastornos de la conducta alimentaria en relación a los antecedentes traumáticos y otros parámetros clínicos

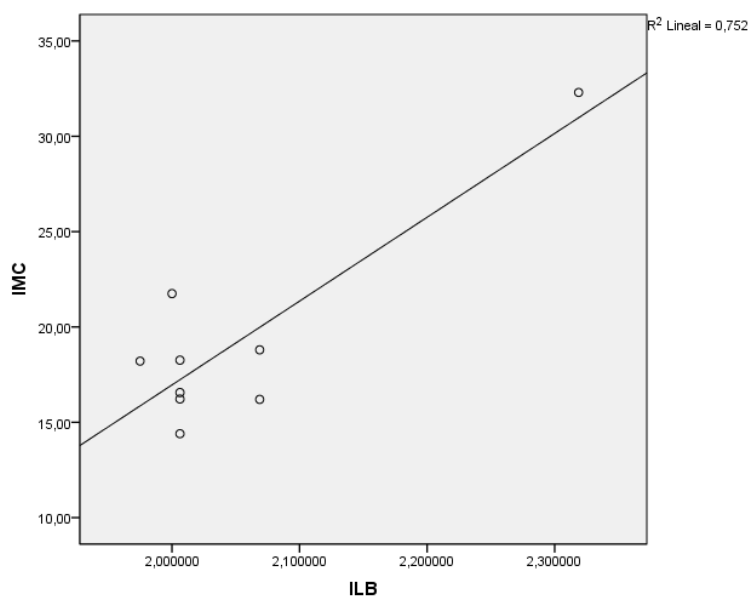


Gráfico 6.8. Correlación entre IL-1 β e IMC.

DPGJ2	r	p
EAT	-0,752	0,032
CAT	-0,812	0,014
CAT CATÁSTROFE	-0,890	0,003
Concentrar esfuerzos	0,998	0,038
RD total	0,823	0,023

iNOS	r	p
TAS	0,718	0,045
Neuroticismo	-0,846	0,004
PC masoquista	-0,726	0,027
PPG límite	-0,691	0,039
SC ansiedad	-0,799	0,01
SC somatización	-0,670	0,048
SC distimia	-0,926	0,001
SG psicótico	-0,669	0,049
SG depresión mayor	-0,858	0,003
SCID límite	-0,848	0,004

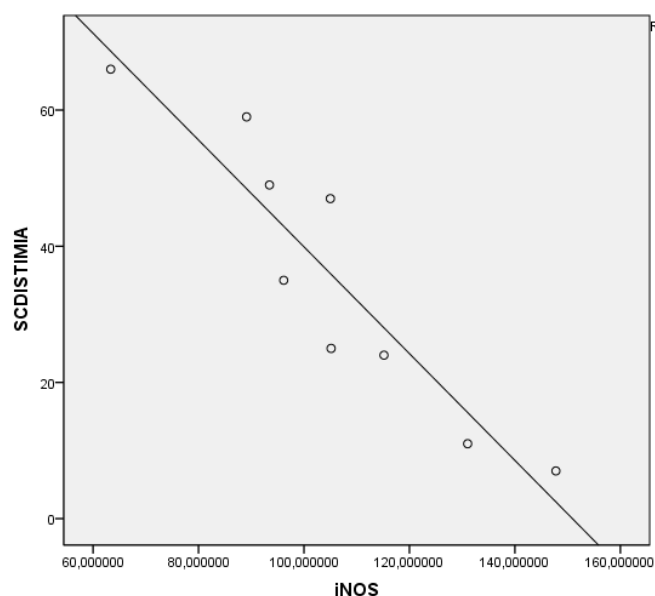


Gráfico 6.9. Correlación entre iNOS y el ítem "Distimia" del MCMI.

COX2	r	p
SCID TOC	-0,821	0,007
SCID esquizotípico	0,788	0,012
SCID esquizoide	0,705	0,034
TQ	0,794	0,019
Humor	-1	0,011
CAT completo	-0,890	0,043

α 7AchR	r	p
TAS	-0,731	0,039
EDI miedo a madurar	-0,751	0,032
SCID evitativo	-0,692	0,039
Planificación activa	1	0,008

ikBa	r	p
EDI miedo a madurar	0,731	0,039
SCID esquizoide	0,834	0,005

SCID histriónico	0,707	0,033
SCID narcisista	0,705	0,034
CAT delitos	0,751	0,032
CAT sexual	0,751	0,032
TI tot	0,732	0,039
TI sexual	0,751	0,032

Cotinina	r	p
SCID depresivo	0,740	0,023
EAT	-0,724	0,042
Crecimiento personal	0,999	0,027
Reinterpretación	0,999	0,027

5.7 MODELOS DE REGRESIÓN EN PACIENTES

5.7.1 TNF α

Tabla 15.1.1 Regresión en TNF α , variables biológicas

Variables introducidas/eliminadas				
Modelo		Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
	1	DPGJ2	.	Por pasos (criterio: Prob. de F para entrar <= ,050, Prob. de F para salir >= ,100).

Marcadores inflamatorios en los trastornos de la conducta alimentaria en relación a los antecedentes traumáticos y otros parámetros clínicos

	2	Edad	.	Por pasos (criterio: Prob. de F para entrar \leq ,050, Prob. de F para salir \geq ,100).
	3	MDA	.	Por pasos (criterio: Prob. de F para entrar \leq ,050, Prob. de F para salir \geq ,100).

Resumen del modelo					
Modelo		R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
	1	,737	,543	,478	,075868733
	2	,893	,797	,730	,054624126

Marcadores inflamatorios en los trastornos de la conducta alimentaria en relación a los antecedentes traumáticos y otros parámetros clínicos

	3	,958	,917	,867	,038252425
--	---	------	------	------	------------

ANOVA						
Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	,048	1	,048	8,331	,023
	Residual	,040	7	,006		
	Total	,088	8			
2	Regresión	,070	2	,035	11,788	,008
	Residual	,018	6	,003		
	Total	,088	8			
3	Regresión	,081	3	,027	18,437	,004
	Residual	,007	5	,001		
	Total	,088	8			

Las tres variables que predicen el TNF α en el modelo, controlando para el tiempo de evolución de la enfermedad, las medidas antropométricas, el diagnóstico y los marcadores inflamatorios son la prostaglandina E2 ($r^2 = 0,478$; $p < 0,023$), la edad

($r^2=0,730$; $p<0,008$) y la reacción de malondialdehído (MDA) como marcador soluble del estado oxidativo y nitrosativo ($r^2=0,867$; $p<0,004$).

Controlando para el tiempo de evolución de la enfermedad, las medidas antropométricas, el diagnóstico y las escalas de trauma el único predictor es el cuestionario de traumas infantiles de Bernstein ($r^2=0,418$; $p<0,002$).

Tabla 15.1.2 Regresión en TNF α , variables clínicas

Variables introducidas/eliminadas(a)

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	TI_TOT	.	Por pasos (criterio: Prob. de F para entrar \leq ,050, Prob. de F para salir \geq ,100).

a Variable dependiente: TNF α

Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,673(a)	,453	,418	,126491321

a Variables predictoras: (Constante), TI_TOT

Coeficientes(a)

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	1,688	,092		18,318	,000
	TI_TOT	,008	,002	,673	3,638	,002

a. Variable dependiente: TNFa

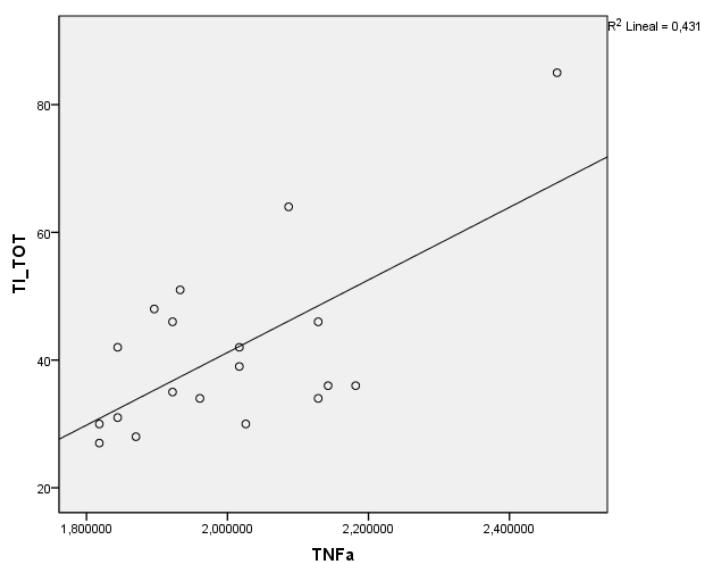


Gráfico 7.1. Correlación entre TNFa y cuestionario TI de Bernstein.

5.7.2 IL β

Tabla 15.2 Regresión en IL β

Variables introducidas/eliminadas				
Modelo		Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
	1	IMC	.	Por pasos (criterio: Prob. de F para entrar \leq ,050, Prob. de F para salir \geq

				,100).
	2	iKBa	.	Por pasos (criterio: Prob. de F para entrar \leq ,050, Prob. de F para salir \geq ,100).
	3	SCIDII HISTRIÓNICO	.	Por pasos (criterio: Prob. de F para entrar \leq ,050, Prob. de F para salir \geq ,100).
	4	BARRATT COGNITIVA	.	Por pasos (criterio: Prob. de F para entrar \leq ,050, Prob. de F para salir \geq ,100).
	5	PPAR	.	Por pasos (criterio: Prob. de F para entrar \leq ,050, Prob. de F para salir \geq ,100).

Resumen del modelo					
Modelo		R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
	1	,911	,830	,795	,052928582
	2	,992	,985	,977	,017713853
	3	,999	,998	,996	,007730670
	4	1,000	1,000	1,000	,002585477
	5	1,000	1,000	1,000	,000016067

ANOVA						
Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	,068	1	,068	24,334	,004
	Residual	,014	5	,003		
	Total	,082	6			
2	Regresión	,081	2	,040	128,946	,000
	Residual	,001	4	,000		
	Total	,082	6			
3	Regresión	,082	3	,027	457,344	,000
	Residual	,000	3	,000		

	Total	,082	6			
4	Regresión	,082	4	,021	3072,804	,000
	Residual	,000	2	,000		
	Total	,082	6			
5	Regresión	,082	5	,016	63663977,22095	,000
	Residual	,000	1	,000		
	Total	,082	6			

Las variables que predicen la IL β en el modelo, controlando para el tiempo de evolución de la enfermedad, las medidas antropométricas, el diagnóstico, los marcadores inflamatorios son el IMC ($r^2=0,795$; $p<0,004$), el κ Ba ($r^2=0,977$; $p<0,001$), trastorno histriónico de la personalidad según la SCID-II ($r^2=0,996$; $p<0,001$), la subescala cognitiva de la Barratt ($r^2=1$; $p<0,001$) y el receptor gamma activado por el proliferador peroxisomal (PPAR) como marcador antiinflamatorio ($r^2=1$; $p<0,001$).

Controlando por antecedentes traumáticos y variables clínicas, el único predictor resultó el IMC.

5.7.3 COX-2

Tabla 15.3 Regresión en COX-2

Variables introducidas/eliminadas				
Modelo		Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
	1	Peso	.	Por pasos (criterio: Prob. de F para entrar \leq ,050, Prob. de F para salir \geq

Marcadores inflamatorios en los trastornos de la conducta alimentaria en relación a los antecedentes traumáticos y otros parámetros clínicos

				,100).
	2	ILB	.	Por pasos (criterio: Prob. de F para entrar <= ,050, Prob. de F para salir >= ,100).

Resumen del modelo

Modelo		R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
	1	,582	,339	,284	31,569806573
	2	,739	,547	,464	27,30313542

ANOVA						
Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	6134,707	1	6134,707	6,155	,029
	Residual	11959,832	12	996,653		
	Total	18094,539	13			
2	Regresión	9894,466	2	4947,233	6,636	,013
	Residual	8200,073	11	745,461		
	Total	18094,539	13			

Las dos variables que predicen la COX2 en el modelo, controlando para el tiempo de evolución de la enfermedad, las medidas antropométricas, el diagnóstico y los marcadores inflamatorios son el peso ($r^2 = 0,284$; $p < 0,029$) y la IL β ($r^2 = 0,464$; $p < 0,013$).

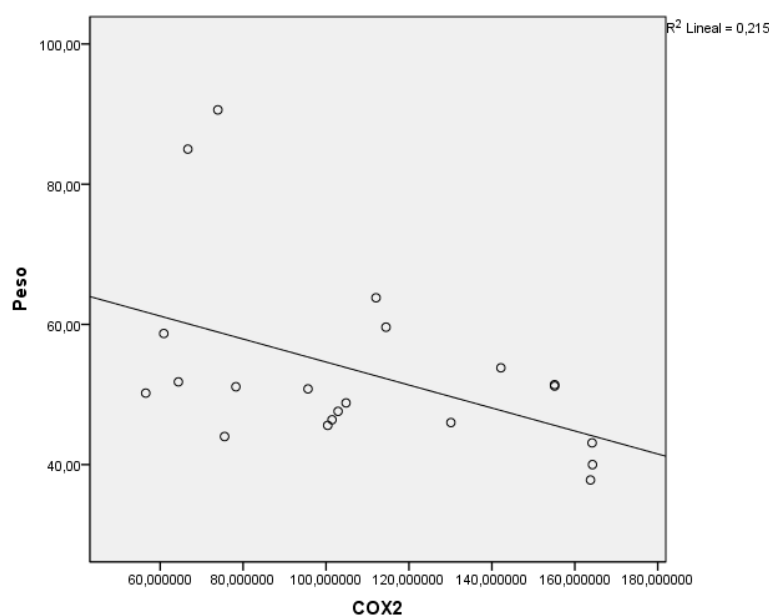


Gráfico 7.2. Correlación entre la COX-2 y el peso.

5.7.4 iNOS

Tabla 15.4 Regresión en iNOS

Variables introducidas/eliminadas				
Modelo		Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
	1	$\alpha 7$ AchR	.	Por pasos (criterio: Prob. de F para entrar $\leq ,050$, Prob. de F para salir $\geq ,100$).
	2	SCIDII DEPRESIVO	.	Por pasos (criterio: Prob. de F para entrar $\leq ,050$, Prob. de F para salir $\geq ,100$).
	3	IL β	.	Por pasos (criterio: Prob. de F para entrar $\leq ,050$, Prob. de F para salir $\geq ,100$).

Resumen del modelo					
Modelo		R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
	1	,796	,633	,587	13,120372010

Marcadores inflamatorios en los trastornos de la conducta alimentaria en relación a los antecedentes traumáticos y otros parámetros clínicos

	2	,971	,942	,926	5,570289183
	3	,987	,975	,963	3,945936599

ANOVA						
Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	2377,240	1	2377,240	13,810	,006
	Residual	1377,153	8	172,144		
	Total	3754,394	9			
2	Regresión	3537,197	2	1768,598	57,000	,000
	Residual	217,197	7	31,028		
	Total	3754,394	9			
3	Regresión	3660,971	3	1220,324	78,375	,000
	Residual	93,422	6	15,570		
	Total	3754,394	9			

Las tres variables que predicen la iNOS en el modelo, controlando para el tiempo de evolución de la enfermedad, las medidas antropométricas, el diagnóstico y los marcadores inflamatorios son el $\alpha 7\text{AchR}$ ($r^2 = 0,587$; $p < 0,006$), la sintomatología depresiva de la SCID-II ($r^2 = 0,926$; $p < 0,001$) y la IL β ($r^2 = 0,963$; $p < 0,001$).

5.7.5 $\alpha 7\text{AchR}$

Tabla 15.5 Regresión en $\alpha 7\text{AchR}$

Variables introducidas/eliminadas				
Modelo		Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
	1	PPAR	.	Por pasos (criterio: Prob. de F para entrar $\leq ,050$, Prob. de F para salir $\geq ,100$).

Resumen del modelo					
Modelo		R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
	1	,655	,429	,381	34,813642610

ANOVA					
Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.

1	Regresión	10922,789	1	10922,789	9,012	,011
	Residual	14543,877	12	1211,990		
	Total	25466,665	13			

El PPAR explica la varianza en el modelo de regresión para el $\alpha 7$ AchR en este modelo, controlando para los demás marcadores inflamatorios ($r^2=0,381$; $p<0,011$), la edad, tiempo de evolución y variables clínicas.

Al controlar por antecedentes de trauma, edad, tiempo de evolución y variables clínicas, se obtiene que tanto el TQ como la subescala de catástrofes del CAT predicen este marcador.

Variables introducidas/eliminadas^a

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	TQ	.	Por pasos (criterio: Prob. de F para entrar \leq ,050, Prob. de F para salir \geq ,100).
2	CAT CATÁSTROFE	.	Por pasos (criterio: Prob. de F para entrar \leq ,050, Prob. de F para salir \geq ,100).

a. Variable dependiente: $\alpha 7$ AchR

Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,659 ^a	,434	,387	35,837292300
2	,790 ^b	,624	,556	30,509515187

a. Variables predictoras: (Constante), TQ

b. Variables predictoras: (Constante), Cuestionario experiencias traumáticas infantiles, CAT CATÁSTROFE

ANOVA^c

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	11825,880	1	11825,880	9,208	,010 ^a
	Residual	15411,738	12	1284,312		
	Total	27237,618	13			
2	Regresión	16998,483	2	8499,241	9,131	,005 ^b
	Residual	10239,136	11	930,831		
	Total	27237,618	13			

a. Variables predictoras: (Constante), Cuestionario experiencias traumáticas infantiles

b. Variables predictoras: (Constante), Cuestionario experiencias traumáticas infantiles, CAT_CATASTROFE

c. Variable dependiente: a7AchR

5.7.6 IMC

Tabla 15.6 Regresión en IMC

Variables introducidas/eliminadasa				
Modelo		Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
	1	Peso	.	Por pasos (criterio: Prob. de F para entrar <= ,050, Prob. de F para salir >= ,100).

	2	Talla	.	Por pasos (criterio: Prob. de F para entrar \leq ,050, Prob. de F para salir \geq ,100).
	3	TNFa	.	Por pasos (criterio: Prob. de F para entrar \leq ,050, Prob. de F para salir \geq ,100).
	4	DPGJ2	.	Por pasos (criterio: Prob. de F para entrar \leq ,050, Prob. de F para salir \geq ,100).

Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,955	,911	,902	1,63523
2	,999	,998	,998	,25062

Marcadores inflamatorios en los trastornos de la conducta alimentaria en relación a los antecedentes traumáticos y otros parámetros clínicos

	3	1,000	,999	,999	,18554
	4	1,000	1,000	,999	,11855

ANOVA						
Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	274,298	1	274,298	102,580	,000
	Residual	26,740	10	2,674		
	Total	301,038	11			
2	Regresión	300,472	2	150,236	2391,911	,000
	Residual	,565	9	,063		

	Total	301,038	11			
3	Regresión	300,762	3	100,254	2912,105	,000
	Residual	,275	8	,034		
	Total	301,038	11			
4	Regresión	300,939	4	75,235	5353,297	,000
	Residual	,098	7	,014		
	Total	301,038	11			

5.8 SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS EN EL DIAGNÓSTICO

5.8.1 IL β

Tabla 16.1 Sensibilidad y especificidad en IL β <2,05

IL β	TCA	Control
>2,05 (+)	13 (VP)	2(FP)
<2,05 (-)	16 (FN)	22(VN)

VP: verdadero positivo; FN: falso negativo; FP: falso positivo; VN: verdadero negativo

Sensibilidad (S)= VP/ (VP+FN)= 0,44827

Especificidad (E) = VN/ (VN+FP) = 0,91666

Valor predictivo positivo (VPP)= VP/ (VP+FP)= 0,867

Valor predictivo negativo (VPN)=VN/ (VN+FN)= 0,579

Tabla 16.2 Sensibilidad y especificidad en IL β < 2

IL β	TCA	Control
<2,00 (+)	24 (VP)	8 (FP)
<2,00 (-)	5 (FN)	16 (VN)

S= VP/ (VP+FN) = 0,8275

E= VN/ (VN+FP) = 0,666

Valor predictivo positivo (VPP)= $VP / (VP+FP) = 0,75$

Valor predictivo negativo (VPN)= $VN / (VN+FN) = 0,76$

5.8.2 TNF α

Tabla 16.3 Sensibilidad y especificidad en TNF α <2

TNF α	TCA	Control
<2 (+)	12 (VP)	6(FP)
>2 (-)	16 (FN)	18(VN)

S= $VP / (VP+FN) = 0,42$

E= $VN / (VN+FP) = 0,75$

Valor predictivo positivo (VPP)= $VP / (VP+FP) = 0,66$

Valor predictivo negativo (VPN)= $VN / (VN+FN) = 0,53$

Tabla 16.4 Sensibilidad y especificidad en TNF α <2,10

TNF α	TCA	Control
<2.10 (+)	5 (VP)	1(FP)
>2.10 (-)	23 (FN)	23(VN)

S= $VP / (VP+FN) = 0,1785$

E= $VN / (VN+FP) = 0,9583$

Valor predictivo positivo (VPP)= $VP / (VP+FP) = 0,83$

Valor predictivo negativo (VPN)= $VN / (VN+FN) = 0,5$

5.8.3 $\alpha 7$ AchR

Tabla 16.5 Sensibilidad y especificidad en $\alpha 7$ AchR

$\alpha 7$ AchR	TCA	Control
>130 (+)	19 (VP)	2(FP)
<130 (-)	9 (FN)	11(VN)

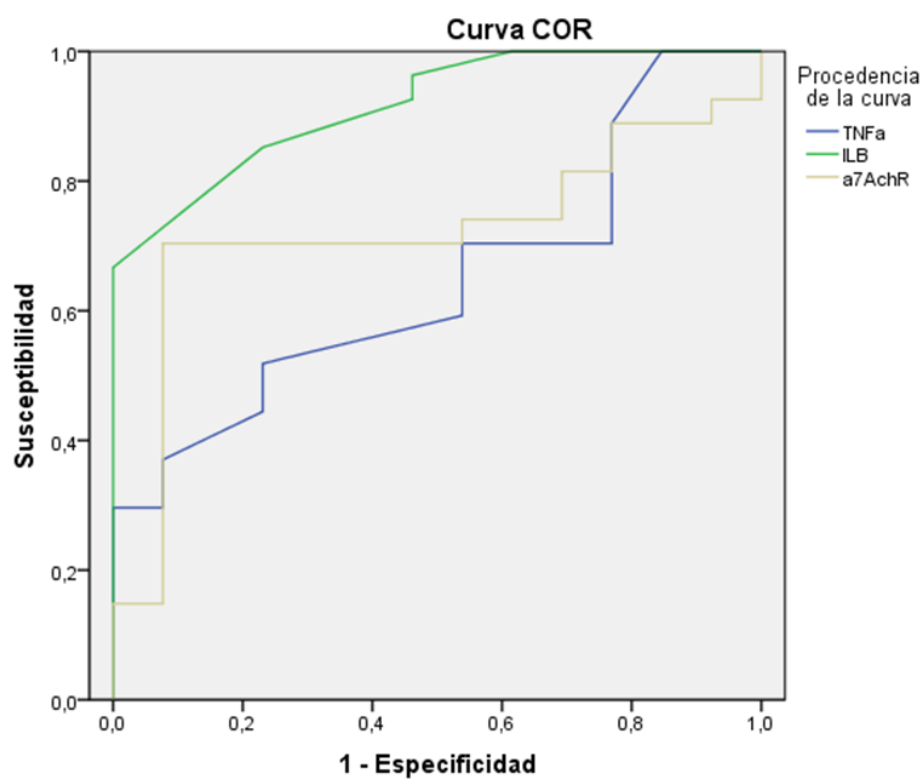
$$S = VP / (VP + FN) = 0,67$$

$$E = VN / (VN + FP) = 0,85$$

$$\text{Valor predictivo positivo (VPP)} = VP / (VP + FP) = 0,90$$

$$\text{Valor predictivo negativo (VPN)} = VN / (VN + FN) = 0,55$$

Gráfico 8. Especificidad de los marcadores inflamatorios para el diagnóstico de TCA



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste	Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
TNFa	,645	,089	,141	,472	,819
ILB	,916	,042	,000	,833	,999
a7AchR	,721	,085	,025	,554	,887

La variable (o variables) de resultado de contraste: TNFa, ILB tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

6. DISCUSIÓN

6.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

6.1.1 Sexo, edad, edad de inicio y tiempo de evolución

La muestra final estuvo compuesta por cincuenta y siete pacientes, todas ellas de sexo femenino. A pesar de los esfuerzos por incluir un porcentaje representativo de varones (10% sobre la población general según Hoek, 1993), resultó imposible reclutar a ninguno que cumpliera los criterios de inclusión. Los varones afectados con TCA tienen más reticencia a consultar por su patología, debido al estigma, tanto por parte de los profesionales como de los propios pacientes, que existe en estos trastornos en los hombres (Harvey, 2003). Los veinticuatro controles se parearon tanto por edad, como por sexo. Así, ambas muestras resultaron homogéneas.

La edad media de las pacientes fue de 27,04 años $DS \pm 8,24$ (27,07 años $DS \pm 7,85$ para AN y 27,00 años $\pm 8,77$ para BN).

Esta edad sería aparentemente algo superior a la edad de inicio esperada en un TCA según la literatura. Una explicación a esta diferencia encontrada sería que las pacientes que se incluyeron en el estudio ya se encontraban en tratamiento en la Unidad de Trastornos de la Conducta Alimentaria, por lo que llevaban un tiempo de evolución de la enfermedad. La edad de inicio de 18,90 años $DS \pm 3,86$ en el grupo de las AN y de 22,43 años $DS \pm 6,80$ en el grupo de las BN es acorde con los resultados de la literatura, que han sido replicado en numerosas ocasiones y que arrojan una edad de inicio en las pacientes anoréxicas menor en comparación con la de las pacientes bulímicas (Fairburn, 1997; van Son, 2006), aunque cada vez con mayor frecuencia se observa que la edad de inicio en ambos trastornos es menor (Favaro, 2009). En estudios retrospectivos de muestras comunitarias de jóvenes adultos, Lewinsohn (2000) encontró que el período de máximo riesgo para la aparición de la AN y la BN estaba entre los 16 y los 17 años. En contraste, Hudson (2007) describió una edad media de inicio de 19 años para la AN y de 20 para la BN, más acorde con la muestra estudiada. A pesar de que pueden existir alteraciones alimentarias en la infancia (Killen, 1994; Kotler, 2001; Combs, 2013) la evaluación de las pacientes tiene lugar con mayor frecuencia en la adolescencia temprana porque los trastornos en la imagen corporal, el peso y la alimentación pueden estar sustancialmente presentes en el inicio de la adolescencia (Killen 1994; Beato-

Fernández, 2004; Cotrufo, 2007). De esta manera se explican las diferencias estadísticamente significativas encontradas en la edad de inicio entre ambos grupos de pacientes, siendo menor para las pacientes con AN.

6.1.2 Peso, talla, IMC, Tensión arterial

La talla media para el grupo de pacientes con TCA AN fue de 1,63 m DS \pm 0,05 y en el grupo de BN de 1,62m DS \pm 0,69. Son varios los estudios que han descrito la falta de crecimiento o la talla baja en pacientes con AN (Root, 1983; Danziger, 1994; Siegel, 1995; Lantzouni, 2002; Modan-Moses, 2003). Sin embargo, muchos de los enumerados previamente tienen en cuenta a los pacientes varones, cuyo crecimiento es diferente. En la muestra de pacientes no encontramos esta detención en el crecimiento que se correspondería con una talla más baja. Probablemente ello se deba a que todas las pacientes incluidas en el estudio ya habían iniciado su trastorno una vez habían alcanzado su talla definitiva, es decir, en el último tramo de la adolescencia para las AN y en la juventud temprana para las BN.

El peso medio de 49,81 kg DS \pm 6,44 para las AN y de 62,00kg DS \pm 19,19 para las BN indica, por una parte, el menor peso que suelen tener las pacientes anoréxicas, debido a las propias características del cuadro clínico, como son la restricción alimentaria y la ausencia de atracones (Gendall, 1999; Hudson, 2007; A.P.A. DSM-V, 2013). Por otra, se aprecian las grandes variaciones en el peso de las pacientes con BN, con una desviación de 19,19; algo que ha sido replicado en estudios que explican la enorme variabilidad en el peso de las pacientes bulímicas a lo largo del curso de su trastorno (Garner, 2008).

La media para el grupo de pacientes con TCA AN fue de 18,26 kg/m² DS \pm 2,13; mientras que para las pacientes con BN + TPA fue de 22,99 kg/m² DS \pm 7,47. Teniendo en cuenta los valores que establece la Organización Mundial para la Salud con respecto al IMC, únicamente el grupo de las pacientes con AN se encontraba en el rango de bajo peso (IMC<18,50). Esto se corresponde con lo previamente conocido y descrito en la literatura.

Las tensiones arteriales de 107,64 mmHg DS \pm 14,51/74,07 mmHg DS \pm 9,94 en el grupo de anoréxicas y de 99,71 mmHg DS \pm 12,44/ 68,57 mmHg DS \pm 11,31 para el grupo de bulímicas se corresponden con estudios previos que documentan un descenso

de la tensión arterial sistólica en todos los tipos de TCA (Sánchez-Muniz, 1991). Es sabido que las pacientes con anorexia presentan manifestaciones clínicas mínimas (palpitaciones, taquicardia o sudoración) ante la estimulación del sistema adrenérgico. Nakagawa (1985) demostró que la administración exógena de epinefrina en pacientes anoréxicas producía un aumento de la frecuencia cardíaca y una disminución de la presión arterial diastólica significativamente menor que en los controles sanos, lo que tradujo como una hipofunción del sistema adrenérgico en el sistema cardiovascular.

6.1.3 CGI

La CGI-G media fue de $3,50 \text{ DS} \pm 1,45$. Para el grupo de anoréxicas resultó de $3,75 \text{ DS} \pm 1,58$ y para el grupo de las bulímicas de $3,17 \text{ DS} \pm 1,33$. Ambas puntuaciones se corresponden a la percepción de estar moderadamente enfermo. Esto resulta importante, porque no eran pacientes graves ni tampoco pacientes leves. Además, ambos grupos de pacientes presentaban una gravedad similar.

6.1.4 Consumo de sustancias

En los trastornos por uso de sustancias y en los trastornos con atracones, los altos niveles de impulsividad, que constituyen un factor de riesgo para la adicción y la dependencia (Kreek, 2005), pueden estar asociados con un aumento en y el uso de drogas (Perry, 2008) alcohol (Fernie, 2013), así como con un abuso patológico de sustancias (Belin, 2008). En el reciente análisis de Mann (2014) la prevalencia a lo largo de la vida de uso de cualquier sustancia resultó ser del 24,6% en las pacientes con anorexia nerviosa, del 48,7% en la bulimia nerviosa y del 28,6% en el TCA NOS. En la muestra analizada, el 44,44% de las pacientes con AN fumaba, el 14,81% fumaba tabaco, el 29,63% consumía alcohol y el 11,11% consumía cualquier otra sustancia. En cambio, el 50% de las pacientes BN fumaba, el 28,57% fumaba tabaco, el 21,43% bebía alcohol y el 10,71% consumía otras sustancias.

En relación al tabaquismo, las mujeres fumadoras reportan más frecuentemente mayor insatisfacción corporal y otros síntomas de alteraciones alimentarias (Cavallo, 2010; Kendzor 2009; Pomerleau & Saules, 2007) lo que les repercute para continuar con el hábito tabáquico (Copeland, 2006; Jeffery, 2000). Así, son varios los estudios que sugieren que existe un subgrupo de fumadores que bien inician el hábito (Camp,

1993; French, 1994) o continúan fumando (Pirie, 1991; John, 2004, Kovacs, 2014; Fairweather-Schmidt, 2014) en base a la creencia de que fumar es una estrategia eficaz para controlar el peso. Se ha propuesto que el tabaco se utilizaría como manera de suprimir el apetito, pero también como manera de evitar los pensamientos recurrentes en torno a la comida (Gregorowski, 2013). El estudio de White (2012) encontró que una proporción significativa de las mujeres adultas fumadoras de su muestra fumaban tabaco como forma de controlar el peso, concluyendo que el tabaquismo se utilizaba en algunas mujeres fumadoras como una ayuda para restringir la ingesta, y también como un medio para compensar los atracones. Como sucede con algunas de las actitudes compensatorias de la bulimia nerviosa, parece que algunas personas fuman debido a la creencia de que el consumo de cigarrillos serviría como ayuda para deshacer los efectos de comer en exceso. De esta manera, en la muestra analizada, la de las pacientes bulímicas fumaba, mientras que en las anoréxicas solo lo hacía el 44,44%.

Las comedoras compulsivas, especialmente aquellas que terminan desarrollando mecanismos compensatorios, son más propensas a usar todo tipo de sustancias, en particular cannabis y drogas distintas del tabaco y del alcohol (Ross, 1999).

El 28% de las pacientes bulímicas presentaba consumo de cannabis. Esto es consistente con estudios previos, donde se ha visto que el cannabis es una de las sustancias más frecuentemente utilizada (Calero-Elvira, 2009).

Para el alcohol, el consumo resultó mayor en pacientes anoréxicas (29,63%) que en las bulímicas (21,43%). El abuso de alcohol y la alteración alimentaria pueden ser parte de un trastorno del comportamiento más generalizado que incluiría la impulsividad como factor común. De esta manera, el alcohol se utilizaría como una forma de regulación emocional en pacientes TCA (Gregorowski, 2013). Hay que destacar que las variables recogidas no evaluaban cantidad ni frecuencia, únicamente hacen referencia al consumo.

Sin embargo, el porcentaje de pacientes que presentaban consumo de otro tipo de sustancias fue bajo (11,11% para las anoréxicas y 10,71% para las bulímicas).

6.1.5 Marcadores inflamatorios

Los estadísticos descriptivos de los marcadores inflamatorios aparecen en las tablas 2.1 para toda la muestra, 2.2 para la muestra de pacientes, 2.3 para los controles, 2.4 para las AN y 2.5 para las BN y TPA.

6.1.6 Cuestionarios de personalidad

Los estadísticos descriptivos de cada uno de los ítems del MCMI y de la SCID-II quedan reflejados en las tablas 3 y 4 respectivamente.

6.1.7 Escalas de alimentación e impulsividad

Las escalas de alimentación que puntuaron más alto entre las pacientes fueron la escala de síntomas de la BITE y la BSQ, lo que indica la importante alteración sintomatológica que presentaba la mayoría de las pacientes en el momento de la evaluación.

En la escala de Barratt, las medias de las escalas cognitiva y no planeada son inferiores a la mediana, por lo que no alcanzan el punto de corte propuesto en estudios previos. Sin embargo, la medición total y la motora sí que lo hacen, por lo que se infiere que las pacientes con TCA de la muestra presentan mayor impulsividad de tipo motor.

6.2 ESTUDIO ANALÍTICO DE LA MUESTRA

6.2.1 Peso, índice de masa corporal, tensión arterial

Para toda la muestra de pacientes, el IMC se asoció con la escala BITE, algo lógico, ya que a mayor gravedad en las conductas bulímicas, esto es, mayor frecuencia en los atracones, mayores cifras de IMC. También es lógico considerar que pacientes con alto IMC respondían ante el estrés con menor aceptación. Este dato tiene que ver con el uso que hacen de la comida estas pacientes, como manera de manejo de la ansiedad (Forman, 2007) y resultados similares fueron encontrados en un estudio en Alicante con población adolescente (Estévez, 2015).

La presencia de un TCA disminuye las cifras de tensión arterial, tal y como ha sido explicado previamente (Sánchez-Muniz, 1991), sin que se hallaran diferencias entre ambos grupos de pacientes. No se ha encontrado en la literatura estudios que

hayan evaluado las diferencias en los valores de tensión arterial entre pacientes con AN y pacientes con BN.

6.2.2. Consumo de sustancias

La bulimia nerviosa, comparada con la anorexia, es la que se ha asociado más frecuentemente al consumo de sustancias (Krug, 2008; Krug, 2009; Root, 2010; Glasner-Edwards, 2011). En la muestra, únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación al consumo de cannabis ($p < 0,031$).

Se ha demostrado que el consumo de cannabis se asocia de forma prospectiva con el tabaquismo y con la dependencia a nicotina (Mayet, 2011; Bélanger, 2011). Efectivamente, en nuestra muestra se encontró que las variables “tabaco” y “cannabis” estaban relacionadas entre sí ($p < 0,005$).

6.2.3 Marcadores inflamatorios

6.2.3.1 Marcadores inflamatorios y oxidativos

Se observó un aumento significativo en los niveles plasmáticos de IL-1 β en el grupo de pacientes en comparación con los controles, sin que se detectaran cambios en los niveles de TNF α . En las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se encontró un aumento en la expresión de la proteína de la COX-2 en las pacientes frente a los controles, sin que se hallaran cambios en la expresión de otros componentes intracelulares (NF κ B e iNOS) o en los niveles plasmáticos de otros marcadores solubles de actividad inflamatoria (PGE2) y oxidativa (NO). En general, **estos cambios indican un aumento de la actividad inflamatoria y oxidativa en el grupo de pacientes con trastornos de la alimentación en comparación con los sujetos sanos**. Esto es consistente con estudios previos que demostraron un aumento de citoquinas pro-inflamatorias en los TCA (Brambilla, 2001; Corcos, 2003). A pesar de que el aumento de TNF α en pacientes con TCA ha sido replicado en estudios previos (Pomeroy, 1994; Brambilla, 1998; Nakai, 1999; Kahl, 2004; Ahrén-Moonga, 2011), en la muestra analizada el aumento de este marcador no fue significativo en comparación con los controles sanos. Probablemente se deba a que la potencia estadística sea baja debido al número de sujetos analizados, aunque existan estudios que no han encontrado estas diferencias tampoco (Pomeroy, 1994). Si se aumentara el reclutamiento, estas diferencias, probablemente se detectarían. El aumento de IL-1 β también ha sido

documentado (Emeric Sauval, 1989; Mitchel, 1994; Pomeroy, 1994; Nakai, 1999; Nova, 2002).

La implicación de que en este tipo de pacientes se encuentre aumentada la expresión de las vías inflamatorias tiene varias lecturas. En primer lugar, la pregunta que habría que responder sería si esta mayor actividad aparece antes del debut de la enfermedad o, por el contrario, es consecuencia de los cambios que producen los síntomas de la misma, como son la desnutrición y las conductas compulsivo-purgativas. Se sabe de estudios previos (McLeod, 2001; Lucas, 2006), que existen otras enfermedades mentales que cursan con cambios en la actividad inflamatoria. La investigación de biomarcadores en las primeras etapas de la enfermedad podría determinar que estos resultados no se ven afectados por factores de confusión como serían el propio curso de la enfermedad o el uso de medicación psicotrópica. En este sentido, las investigaciones más recientes se han centrado en el estudio de individuos *naïve*, es decir, libres de la influencia de medicación durante el primer episodio de la aparición de la enfermedad (Kahn, 2015, Noto, 2015). Por otra parte, el estrés crónico y mantenido, tal y como se ha descrito previamente, tiene un impacto negativo sobre la función inmune. En las pacientes diagnosticadas de TCA, según los datos de la literatura (Rayworth, 2004), con frecuencia reportan un historial de abuso o negligencia en el cuidado en la infancia, lo cual se traduce como un estrés crónico sostenido, sobre todo en una edad temprana, con el sistema nervioso todavía en desarrollo. Así, esto constituye el aspecto traumático en estas pacientes, lo que desemboca en una alteración de las vías inflamatorias y en la consiguiente repercusión clínica.

Al comparar al grupo de pacientes por su diagnóstico, no se objetivaron diferencias significativas en ninguno de los parámetros de la inflamación, encontrándose únicamente un aumento relevante en las pacientes diagnosticadas de AN ($t=1,983$, $p<0,063$) en el receptor gamma activado por el proliferador peroxisomal (PPAR). A parte de la función que desempeña el PPAR, se ha visto que este receptor nuclear influye sobre la adiposidad del tejido óseo, lo que se ha relacionado de forma inversa con la osteoclastogénesis, es decir, con la formación de nuevo tejido (Sadie-Van Gijsen, 2013). Por otra parte, es sabido que una de las principales complicaciones de las pacientes con AN es la osteoporosis (Miller, 2013; Saito, 2014; Singhal, 2014; Kueper, 2015). Quizás en el hallazgo de que en pacientes anoréxicas existe un aumento relevante, aunque no significativo, de PPAR, tenga que ver con los mecanismos

fisiopatológicos que contemplan la formación y destrucción de tejido óseo en estas pacientes, por lo que se podría seguir ahondando en esta hipótesis con estudios futuros. Por otra parte, la elevación específica en de este parámetro inflamatorio podría identificar al subgrupo de pacientes con el diagnóstico de anorexia nerviosa. De forma llamativa, las diferencias en el grupo de pacientes aparecieron cuando se subdividió la muestra según la edad. Así, pacientes mayores de treinta años mostraron niveles de TNF α ($p<0,020$) y cotidina ($p<0,002$) significativamente mayores que las pacientes menores de treinta y niveles mayores de ikBa ($p<0,051$). El hallazgo de que el factor de necrosis tumoral alfa aumenta con la edad ha sido reportado anteriormente (Haroon, 2014), pero hasta donde llega mi conocimiento, no había sido descrito en una población joven. De la misma forma una mayor elevación del TNF α en las pacientes de más edad podría orientar hacia una mayor cronicidad y una mayor gravedad del trastorno desde el punto de vista evolutivo.

6.2.3.2 Marcadores antiinflamatorios

La expresión de los niveles de ikBa aparecieron significativamente elevados en las PBMC de las pacientes en comparación con los controles ($p<0,007$). A pesar de que la prostaglandina antiinflamatoria J2 derivada de la COX (DPGJ2) no mostró diferencias entre ambos grupos ($p<0,269$), su objetivo nuclear principal, que es el PPAR sí que estaba más aumentada en las pacientes ($p<0,007$). Un hallazgo particularmente interesante fue encontrar que esta prostaglandina (DPGJ2), así como los nitritos, marcadores solubles de la isoforma inducible de la óxido nítrico sintasa se encontraban significativamente más elevados en pacientes con IMC <20 . Estudios previos han puesto de manifiesto la relación existente entre los marcadores del estrés oxidativo y la obesidad (Krause, 2012), pero hasta la fecha, no se han encontrado estudios que los midieran en pacientes con bajo peso. Se necesitarían futuros estudios para dilucidar si estas sustancias podrían servir como marcadores de la desnutrición.

Además, la expresión de la subunidad alfa 7 del receptor nicotínico ($\alpha 7nAChR$), un componente anti-inflamatorio alternativo, también apareció aumentado en las PBMC de los pacientes ($p<0,007$).

Los mecanismos antiinflamatorios de compensación resultan particularmente interesantes. El aumento en la expresión del receptor nicotínico en el grupo de las pacientes probablemente refleja una respuesta compensatoria al aumento de IL-1 β de

citoquinas inflamatorias. En particular, la vía colinérgica antiinflamatoria se ha demostrado que inhibe la respuesta de las citoquinas (Gallowitsch-Puerta, 2007) sobre las células productoras de citoquinas al permitir la expresión de $\alpha 7$ nAChR (Gallowitsch-Puerta, 2005).

En la investigación básica se ha demostrado un efecto compensatorio del $\alpha 7$ nAChR no sólo a nivel de las propias citoquinas, sino también mediante la modulación en los niveles de actividad o en la expresión de los componentes intracelulares de la respuesta inflamatoria tales como NF κ B e iNOS (Nizri, 2009). De esta manera, la elevación en los niveles de expresión de I κ Ba en las pacientes podría ser una consecuencia de la función del papel regulador intracelular del receptor nicotínico a este nivel (Digby, 2012). **Estos resultados sugieren una hiperactivación de los mecanismos antiinflamatorios que tratan de regular el exceso de citoquinas proinflamatorias en pacientes con TCA.**

6.2.3.3 Cotinina plasmática

Con el fin de controlar los efectos de la nicotina y la administración exógena de tabaco, la prueba cuantitativa de cotinina, el principal producto de degradación del metabolismo de la nicotina, se realizó en pacientes y controles. Se encontraron diferencias significativas en los niveles de cotinina en el plasma ($t = 0,518$, $p < 0,032$) entre los controles ($25,72 \pm 45,96$ ng / ml) y los pacientes con TCA ($60,68 \pm 65,21$ ng / mL). El 70,6% de los individuos del grupo de control y del 41,2% en el grupo de pacientes no alcanzó el punto de corte aceptado actualmente de 4,85 ng / ml de cotinina para detectar el consumo de nicotina externa evitando errores como la exposición pasiva (Benowitz, 2009).

6.2.4 Cuestionarios de personalidad

No se encontraron diferencias significativas en la mayoría de los ítems de personalidad (SCID-II, NEO-PI, MCMI-II), si bien un hallazgo significativo, y probablemente también uno de los más interesantes fue encontrar que existían diferencias significativas en la puntuación del MCMI en el ítem “Síndromes graves: Delirante”, así como en el ítem paranoide de la SCID-II en pacientes que habían sufrido trauma frente a las que no lo habían sufrido. Se ha descrito previamente que existen estudios que han puesto de manifiesto la relación entre los antecedentes traumáticos y la

posterior conversión a psicosis (Briere, 1997; Bechdolf, 2010). Que las pacientes con antecedentes traumáticos puntúen más en el ítem “delirante” tiene que ver, por una parte, con las consecuencias desestructurantes que supone el trauma en sí para la persona que lo padece y, por otra, en la relación que existe entre los antecedentes y los posteriores síntomas psicóticos. Este hecho podría interpretarse como una medida de la suspicacia y desconfianza que pudiera generar en las pacientes el acontecimiento traumático y que pudiera explicar en el ámbito clínico su dificultad en las relaciones interpersonales y su hipersensibilidad al rechazo (Seeman, 2014). Sería interesante añadir escalas al estudio que analizaran síntomas psicóticos, desde los atenuados (*Scale of Prodromal Symptoms*, SOPS) a los propiamente detectables (*Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS o *Scale for the Assessment of Positive Symptoms*, SAPS), para tratar de detectar patrones en estos ítems en relación con el trauma.

6.2.5 Escalas de alimentación e impulsividad

Las pacientes con bulimia nerviosa y trastorno por atracón puntuaron más que las pacientes anoréxicas en las escalas de sintomatología y gravedad de la BITE y en la escala de síntomas bulímicos, como era de esperar, de la EDI.

Las pacientes con antecedentes traumáticos rebasaban el punto de corte de la mediana en todas las subescalas del Barratt, si bien el ítem motor fue en el que se obtuvieron diferencias significativas. Ello apoyaría la idea de que existe una mayor impulsividad en pacientes con antecedentes de trauma, alcanzando su mayor nivel de expresión en el aspecto más cinético de la misma. Si asumimos que esta impulsividad es una consecuencia de la exposición al trauma (Narváez, 2011; Evren, 2013; Carli, 2014) y no un factor concurrente, podremos inferir que este tipo de pacientes tiene una mayor activación generalizada (Kendall-Tackett, 2000; Zahradnik, 2011). La relación entre trauma e impulsividad se ha visto en otras patologías psiquiátricas como el trastorno límite de la personalidad (Kuritárné, 2005; Hunt, 2007). En estos pacientes, Scott y cols. encontraron que las dificultades en la regulación emocional mediaba la asociación entre los síntomas nucleares del trastorno de personalidad y las conductas impulsivas autoagresivas (Scott, 2014). También hay evidencias de relación entre trauma e impulsividad en otros trastornos como el TDAH (Fossati, 2015) o en el consumo de sustancias (Cuomo, 2008, Li, 2012).

Finalmente, en relación al trauma y a la impulsividad, se encontró que existía una asociación positiva entre la edad de inicio y una mayor puntuación en la escala de la BITE y en la parte de sintomatología bulímica de la EDI. Esto es contrario a lo que se ha encontrado en estudios previos, en los que generalmente, una edad de inicio del trastorno en la adolescencia predice mayor gravedad en la sintomatología bulímica (Brewerton, 2014). Sin embargo, es sabido que una edad de inicio menor es un factor de buen pronóstico en la AN (Herpertz-Dahlmann, 2001; Hjern, 2006) y en la BN (Fisher, 2003). Una posibilidad a esta relación encontrada es que las pacientes mayores, por lo general, tienen un mayor tiempo de evolución de la enfermedad. En aquellos casos que continúan en seguimiento en una unidad especializada probablemente serán los más graves y los que no han terminado de remitir, por lo que se convierten en pacientes crónicas con sintomatología bulímica grave. Otra posibilidad es el paso de anorexia a bulimia, conforme pasan los años, un porcentaje de pacientes que reunían en un primer momento los criterios para AN pasan a tener las características clínicas de la BN.

6.2.6 Escalas de trauma y afrontamiento

Los resultados encontrados en las diferencias que existen entre pacientes y controles con respecto a la presencia o no de antecedentes traumáticos, siendo significativamente mayor en el grupo de TCA, han sido descritos previamente. Se obtuvo un *odds ratio* (OR) de 3, 81 con un intervalo de confianza (IC) del 95% (1,13-12,82); lo que significa que casi cuatro personas expuestas a un trauma infantil padecen un TCA en la edad adulta en nuestra muestra. Además, el exceso de riesgo en los individuos expuestos al factor de riesgo (trauma) frente a los no expuestos resultó del 32%. Esto significa que el 32% del riesgo de desarrollar un TCA es debido a la presencia de trauma. En el estudio de Rayworth, el OR fue de 2.0 para mujeres que habían sufrido abuso físico en la infancia, con un IC del 95% (1,3-3,3) y de 3.9 con un IC del 95%(1,3-11,5) para mujeres que habían sufrido abuso sexual (Rayworth, 2004), muy acorde con los datos encontrados en nuestra muestra. En este sentido, como ya hemos comentado previamente el trauma y la relación con TCA es conocido en la literatura (Oppenheimer, 1985; Connors, 1993; Herzog, 1993; Welch, 1994; Wonderlich, 2001; Rayworth, 2004; Díaz-Marsá, 2007; Díaz-Marsá, 2008) y además en nuestra experiencia en investigaciones anteriores se relaciona con una mayor gravedad del TCA y con la presencia de rasgos límite y síntomas depresivos fundamentalmente (Díaz-Marsá, 2000; Díaz-Marsá, 2011)

6.2.5.1 Escalas de trauma

El primer hallazgo al analizar la muestra fue encontrar una diferencia significativa entre los pacientes y controles en relación a haber padecido cualquier tipo de trauma en el pasado, siendo mayor, tal y como se había propuesto, para el grupo de pacientes. Así, podemos afirmar, que haber padecido un trauma en el pasado predispone a padecer en el futuro un TCA, acorde con los resultados de otros estudios (Oppenheimer, 1985; Romans, 2001; Wonderlich, 2001; Rayworth, 2004; Quas, 2005; Bardone-Cone, 2008; Ford, 2011; Haslam, 2012; Groleau, 2012). Sin embargo, no se encontraron diferencias en la presencia de antecedentes traumáticos entre ambos grupos de pacientes. A pesar de que la bulimia se ha relacionado más con el trauma, en nuestra experiencia, el paso constante de un diagnóstico a otro dentro de los subgrupos de TCA y la gravedad de los cuadros de anorexia, pueden oscurecer esta relación y esto podría explicar por qué en nuestra muestra se encuentra una relación entre el trauma y todo el espectro de TCA.

Otra posibilidad es que las escalas de trauma empleadas en el estudio fueran válidas para discernir entre los pacientes que habían padecido realmente un trauma de aquellos que no, con la excepción del cuestionario para experiencias traumáticas de Davidson (TQ). Esto se puede deber a que esta escala no discrimina bien la presencia de traumas al evaluar síntomas físicos de la rememoración de los acontecimientos adversos. Es fácil pensar que este tipo de pacientes, con dificultades para el manejo del estrés y el afrontamiento, tuvieran manifestaciones de este tipo sin que hubieran tenido necesariamente, un antecedente traumático.

La idea de pasar las escalas de trauma a los progenitores para verificar el conocimiento del mismo por los padres arrojó resultados diferentes. Solo la entrevista de antecedentes traumáticos, las subescala de delitos y sexual del cuestionario de antecedentes traumáticos de Green, la subescala sexual del cuestionario de traumas infantiles de Bernstein y la THS en las madres y únicamente la subescala de delitos del cuestionario de antecedentes traumáticos de Green en los padres, mostraron diferencias entre las pacientes que habían tenido trauma y las que no. Ello implica que, en nuestra muestra, las madres pueden estar más atentas a la historia de trauma de sus hijas y que para reflejarlo, estos tests son los que mejor discriminan.

Al conocer la naturaleza del evento traumático, los padres se enfrentan a la difícil tarea de hacer frente a sus propias reacciones y sentimientos sin provocar un malestar en su hijo. Cuando el acontecimiento traumático sucede en edades muy tempranas, con el cerebro en desarrollo, los propios padres pueden no ser conscientes del mismo, debido, fundamentalmente, a la propia incapacidad del menor para comprender la naturaleza del evento y comunicarla. En la adolescencia, en cambio, las víctimas pueden ocultarlo deliberadamente a su familia por motivos como la vergüenza. Esto explicaría que las respuestas de los padres no concuerden con las que dan sus hijas en las mismas escalas. A ello se añade la propia vivencia del trauma para la persona que lo sufre, quien se convierte en víctima y protagonista de su propia historia, siendo para los padres difícil empatizar con los sentimientos y emociones de sus hijas (Rosenstein, 1995). Las reacciones comunes de los padres son los sentimientos de culpa, rabia contra el agresor y temor a que el abuso se repita en un entorno diferente (Manion, 1996). Los padres pueden desarrollar TEPT y síntomas depresivos (Esquilin, 1987; Kelley, 1990; Reyman, 1990; Davies, 1995; Manion, 1996; Timmons-Mitchell, 1996). Esto puede afectar negativamente sus relaciones con sus hijos, su pareja, y los hermanos del niño (Wind, 1994; Leventhal; 2010; Bhandari, 2011). Para los niños pequeños, la calidad de la relación de apego con los padres es enormemente importante para su futuro desarrollo. Las experiencias traumáticas, incluido el abuso sexual, pueden alterar la calidad de la relación de apego a los padres; haciendo que este sea inseguro o incluso desorganizado. Alternativamente, el cuidado de los padres puede tener efectos protectores, con posibles influencias positivas en los procesos biológicos, como las modificaciones epigenéticas o alteraciones en el funcionamiento del eje HPA (Rosler, 1994; Díaz-Marsá, 2007; Cicchetti, 2010; Hulme, 2010). Se han encontrado reducidas capacidades de afrontamiento y preocupaciones de los padres sobre temas como el desarrollo sexual a menudo plantear nuevos problemas para las familias. En aproximadamente el 20% de los casos, surge una espiral negativa que conduce a la psicopatología prolongada en el niño y posiblemente en los padres (Lindauer, 2014). El propósito de este estudio no era medir el grado de conocimiento que tenían los progenitores del abuso o trauma que habían sufrido sus hijas, pero los resultados encontrados resultan significativos del grado de empatía que pueden desarrollar con ellas por todas las causas anteriormente mencionadas.

Entre los progenitores, hubo discrepancia en la entrevista de antecedentes traumáticos y la *Trauma History Screen* y diferencias relevantes en las subescalas sexual y de catástrofes del cuestionario de antecedentes traumáticos de Green. En todas ellas, las madres de las pacientes puntuaron más que los padres. Sin embargo, ello no implicó que las madres coincidieran con sus hijas, ya que al comparar los resultados de las escalas de toda la muestra de pacientes y de sus progenitores, se encontraron discrepancias significativas en todas ellas. Este dato sugiere que, o bien los progenitores desconocen los antecedentes traumáticos de sus hijas o bien, los infraestiman, quitándoles la importancia que las pacientes parecen darle. Esto es de particular importancia porque la reacción de los familiares al comunicar el trauma puede agravarlo. Los padres que son cálidos y sensibles tienden a tener hijos que muestran empatía y cooperación (Zhou, 2002) y presentan un comportamiento menos externalizador en comparación con los hijos de padres con bajo contenido de calidez e interacciones positivas con sus hijos (Booth, 1994). De hecho, un estudio reciente (Schönbucher, 2014) recavó la opinión de sujetos adolescentes que habían sido víctima de abuso sexual. En él, los participantes percibían el apoyo por parte de los padres como el tipo de apoyo más necesario, pero, en cambio, estaban mucho más satisfechos con el apoyo recibido por parte de los compañeros. En particular, los adolescentes manifestaron que deseaban haber recibido más apoyo emocional de sus padres con el fin de hacer frente mejor a los abusos. Por supuesto, en culturas diferentes, la percepción de las personas que han sufrido el trauma es incluso peor (Kisanga, 2013; Abu-Baker K, 2013). Varias investigaciones indican que las normas para una crianza efectiva, así como los resultados asociados a diversas prácticas de crianza difieren según la etnia (Lamborn, 1991). Desde el punto de vista clínico, también es evidente cómo muchas familias ante la incapacidad de saber abordar hechos traumáticos prefieren minimizarlo o negarlo con la consiguiente repercusión emocional sobre las pacientes. En las pacientes AN, no se encontraron diferencias en el cuestionario de traumas infantiles de Bernstein para las madres ni tampoco en la subescala sexual del mismo para los padres. Con estos datos se puede concluir que, en nuestra muestra, las madres de pacientes anoréxicas coinciden con la valoración que hacen las mismas en el cuestionario de Bernstein y los padres coinciden con la parte sexual del mismo. Ello podría indicar que, en nuestra muestra, los padres de pacientes anoréxicas conocen mejor los antecedentes de tipo sexual que sus hijas y que únicamente el cuestionario de traumas infantiles de Bernstein es válido para llegar a esta conclusión, ya que en la subescala

sexual del cuestionario de antecedentes traumáticos de Green existen diferencias significativas. En el subgrupo de pacientes BN, no se detectaron diferencias en la subescala de catástrofes del cuestionario de Green en los padres ni tampoco en el cuestionario de experiencias traumáticas infantiles (TQ) en ambos progenitores. Así, en pacientes bulímicas, ambos padres coinciden con sus hijas cuando se les pregunta por sucesos específicos como los de esta escala, en la que se miden signos y síntomas observables tanto por la familia como por la paciente. De esta manera, en pacientes BN, con una personalidad en general más extrovertida y externalizadora, es más fácil para sus progenitores captar la sintomatología que sus hijas están experimentando.

Dados estos resultados, habría que cuestionarse si las escalas que se emplean para los pacientes tienen la misma aplicabilidad a sus progenitores. No se han encontrado estudios previos de validación de estas escalas para que fueran contestadas por sus padres, por lo que se puede haber cometido un importante error metodológico. Se requieren, por tanto, estudios de validación de estas escalas en progenitores. Pueden existir múltiples razones que expliquen esta discordancia. Una de ellas sería que los padres desconocieran el evento traumático debido a que su hija no haya querido contárselo. Otra tiene que ver con la empatía que pueden tener o no para comprender y, en muchos casos validar también, el malestar de su hija. Otra posibilidad es que las escalas estén muy enfocadas a la propia experiencia personal de la paciente y a los padres les resulte complicado comprenderlo porque no han pasado por ello. En cualquier caso, teniendo en cuenta estos datos, el hallazgo fundamental es la importante discrepancia que existe entre la percepción que tienen las pacientes del que tienen sus progenitores de un evento traumático.

6.2.5.2 Escala de afrontamiento (COPE)

Numerosos estudios han demostrado que las pacientes afectadas con TCA presentan estrategias de afrontamiento ante situaciones estresantes más disfuncionales que los controles sanos (Janzen, 1992; Troop, 1997; Ghaderi, 2000; Bloks, 2004; Aime, 2006). Para Taylor y Stanton el estrés y un estilo de afrontamiento desadaptativo pueden representar, en algunos casos, síntomas de un TCA, pero en otros, factores de riesgo tanto para el desarrollo de la enfermedad como para su curso y pronóstico (Taylor y Stanton, 2007). Los pacientes con AN tienden a utilizar los estilos de afrontamiento tales como la evitación o la rumiación y a sentirse culpables más a menudo (Troop,

1998). Los estudios reportan que los estilos de afrontamiento: actitud positiva, la planificación y el apoyo social parecen estar deteriorados en pacientes con AN (Villa, 2009) y que, por tanto, las pacientes presentan más dificultades en lidiar con la angustia emocional. Por otra parte, las pacientes con TCA presentan menos confianza en resolver situaciones estresantes, buscan con menor frecuencia apoyo social y tienen más dificultad en aceptar eventos negativos y en replantearlos de manera constructiva (Villa, 2009). En ese mismo estudio además, no se obtuvieron diferencias en los estilos de afrontamiento entre pacientes con AN y pacientes con BN, acorde con los resultados obtenidos en la muestra. Se ha hipotetizado, en base a los resultados obtenidos en un estudio de neuroimagen, que el estrés percibido en las pacientes con AN podría estar relacionado con el volumen hipocampal medido con resonancia magnética, donde se apreció que las pacientes tenían una reducción de la fimbria junto con un aumento de la fisura hipocampal (Burkert, 2015). Sin embargo, este estudio no encontró asociación entre el volumen hipocampal y las estrategias de afrontamiento.

6.2.5.3 Escala de *parental bonding*

Estudios previos han puesto de manifiesto que el estilo relacional percibido por las pacientes con TCA difiere de los sujetos sanos (Kendler, 1995; Wonderlich, 1996; Johnson, 2002). Las pacientes anoréxicas presentan niveles significativamente más bajos percibidos de atención por parte de sus progenitores que los controles y utilizan un estilo de afrontamiento más negativo y evitador. Se ha propuesto que el vínculo materno podría mediar la relación entre el estilo de afrontamiento de la evitación y la patología alimentaria (Swanson, 2010). Canetti encontró además que en las pacientes anoréxicas el cuidado percibido por sus madres con respecto a las abuelas de las mismas se asociaba con trastornos alimentarios (Canetti, 2008). En la práctica clínica, es necesario que las pacientes identifiquen sus conflictos vinculares para modificar su estilo de afrontamiento. Por ello, este hallazgo nos permite hacer hincapié en la importancia de su abordaje.

Un estudio reciente ha establecido que el apego materno percibido influye en el desarrollo de la conciencia emocional, y esta influencia depende del tipo de TCA que se padezca (Rommel, 2013).

La escala PBI no arrojó resultados significativos en nuestra muestra. Una posible explicación a esto es que todas las pacientes evaluadas llevaban un tiempo de evolución

de la enfermedad. Russell concluyó que esta escala debería aplicarse, en condiciones teóricas e ideales, en etapas tempranas, cuando no existe todavía la interferencia del tratamiento, en el que se han podido trabajar los vínculos familiares y cambiar la percepción que tenían las pacientes de sus progenitores; así como tampoco de la evolución de la propia enfermedad (Russell, 1992).

6.2.6 Neuropsicología

Los rasgos rígidos y obsesivos que presentan las pacientes con AN se han relacionado con dificultades neuropsicológicas subyacentes en áreas como el *set-shifting* (traducido al español como cambio de criterio o cambio en la actitud mental) (Steinglass, 2006). El *set-shifting* se refiere a la capacidad de cambiar el enfoque hacia atrás y hacia adelante entre diversas tareas, operaciones o conjuntos mentales (Miyake, 2000). Se sugiere que dificultades en este ítem estarían presentes en pacientes con AN, tanto como factor de riesgo (Tenconi, 2010; Kanakam, 2013) o factor mantenedor (Schmidt, 2006). Varios estudios han demostrado que las dificultades presentes en el *set-shifting* en pacientes AN que habían recuperado su peso (Tchanturia, 2004; Danner, 2012) y en hermanas sanas de las mismas pacientes con AN (Holliday, 2005) no tienen que ver con el bajo peso, si no que constituirían un factor intrínseco a la propia patoplastia de la enfermedad. Quizás la herramienta más utilizada para evaluar este ítem sea el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) (Heaton, 1993), aunque el *Trail Making Test* puede resultar útil, ya que mide la flexibilidad cognitiva así como la capacidad para cambiar de tarea (Reitan, 1958). Acorde con lo previamente recogido en la literatura, se encontró que las pacientes anoréxicas, comparadas con las bulímicas cometían más errores en la segunda parte este test, lo que hablaría de que presentan menor flexibilidad cognitiva. No se encontraron diferencias en el *set-shifting* en pacientes con trauma y sin él, por lo que este ítem neuropsicológico parece muy asociado a la propia anorexia nerviosa.

No se ha encontrado en la revisión bibliográfico ningún estudio que haya aplicado el *Free and Cued Selective Reminding Test* (FCSRT) en pacientes con TCA. Sin embargo, estudios previos han puesto en evidencia que las pacientes con AN, que generalmente son el grupo más estudiado, presentan un déficit en la memoria verbal (Green, 1996; Kingston, 1996; Castro-Fornieles, 2009; Kjaersdam Tellús, 2015). El recuerdo diferido libre del FCSRT resultó mayor en pacientes con TCA con

antecedentes de trauma, mientras que el recuerdo facilitado fue mayor para pacientes sin trauma. De estudios previos se sabe que los pacientes con una supuesta historia de trauma tienen un patrón de recuerdo mensurable diferente para los eventos tempranos, frente a los controles (Parks, 1995). En la pruebas FAS, las pacientes sin trauma evocaban mayor número de animales. Estos resultados indican que pacientes con TCA sin antecedentes de trauma, por una parte, son capaces de recordar más palabras que las pacientes sin trauma. Las que cuentan con antecedentes traumáticos, en cambio, presentan un mayor recuerdo libre. De alguna manera es como si las pacientes con trauma, cuando se les facilita el recuerdo, presentaran un bloqueo que les impide ejecutarlo, mientras que cuando tienen que recordar libremente lo hacen mejor. Esto podría tener que ver, por una parte, con un mayor estado de activación o *arousal* en las pacientes con trauma (Racine, 2015). Hay que recordar que en ambos grupos de pacientes, tanto con trauma como sin él, hay pacientes con AN y pacientes con BN, por lo que la menor capacidad en la memoria verbal no se produce a expensas de pacientes con AN como se ha visto reflejado en la literatura. Además, la fluencia semántica es mayor en pacientes sin trauma. Por otra parte, la reserva cognitiva y el subtipo de TCA tipo AN resultaron ambos predictores significativos de mejora neuropsicológica en un estudio (Keifer, 2010). La reserva cognitiva se asoció significativamente con la mejora en la memoria verbal, la fluidez semántica, la atención auditiva básica y la construcción visuoespacial. En ese mismo estudio, además, las pacientes con AN tipo purgativo mejoraron más el rendimiento neuropsicológico durante el tratamiento que las AN restrictivas. Con este dato, podríamos pensar que el grupo de pacientes con trauma presenta una mayor reserva cognitiva, algo que no fue evaluado. Aun así, las diferencias observadas se han visto en la memoria verbal y en la fluencia semántica, dos ítems específicos de las pruebas neuropsicológicas, pero no en otras, como la fluencia fonológica. Esto también es acorde con los resultados del test de Stroop, en el que pacientes con trauma lo realizan en un tiempo menor que pacientes sin antecedentes del mismo (sin que haya diferencias en el número de errores que cometen). A pesar de la hipótesis de que las pacientes con BN, por ser más impulsivas al no tener control inhibitorio deberían realizar peor esta prueba que las pacientes con AN y características anancásticas, rígidas y obsesivas, ni en nuestra muestra, ni en un estudio previo se encontraron estos resultados (Guillaume, 2012). Para toda la muestra de pacientes, se encontró una asociación significativa entre la edad y una mayor fluencia fonológica y semántica. Los resultados de esta prueba pueden verse influidos por variables

sociodemográficos como género, escolaridad u ocupación (Boone, 2007), que no controlamos en el estudio, por lo que estos resultados deben ser interpretados con precaución.

6.3 ANÁLISIS BIVARIADO Y MULTIVARIADO DE LOS DATOS

6.3.1 Impulsividad y trauma

Uno de los hallazgos del estudio tiene que ver con el perfil de las pacientes que tenían antecedentes de trauma, que resultaron más impulsivas, medido mediante distintas escalas específicas, que las pacientes sin antecedentes de trauma. Los hallazgos significativos únicamente aparecieron en la subescala motora de la escala de Barratt, que mide la tendencia a pasar al acto sin reflexionar. Además, aparecieron diferencias relevantes en la escala total y en la subescala no planeada, que mide la atención al detalle de los pacientes, es decir, la falta de capacidad que tiene una persona para proyectarse a sí misma en el futuro, así como carecer de una orientación en el momento actual. De esto modo, la imagen global para las pacientes con TCA y antecedentes traumáticos resulta en personas con dificultades para inhibir sus impulsos y orientar sus acciones hacia un proyecto de vida. Que no se encontraran diferencias significativas en otras, como en la escala de Karolinska o la de autocontrol de Columbia, probablemente tenga que ver con el hecho de que estas escalas no se le pasaron a todas las pacientes, si no que se incluyeron a partir de un determinado momento en las evaluaciones, con lo que el tamaño muestral resultó escaso.

Estos resultados encontrados son consecuentes con los recogidos en la literatura, en los que se ha encontrado una relación entre cuestionarios de trauma y el test de impulsividad de Barratt (Roy, 2005). En nuestra muestra, el cuestionario que más se asociaba a las escalas de impulsividad resultó el cuestionario para experiencias traumáticas-TQ (Tabla 13.2, gráfico 6.5). Esto es así porque el propio cuestionario mide síntomas, algunos de los cuales son puramente de impulsividad.

Así, se ha visto que cualquier forma de trauma en la infancia se asocia con un mayor número de comportamientos impulsivos y con la presencia de conductas multi-impulsivas (Corstorphine, 2007). En este estudio, el autor propone que las pacientes con trastornos de la conducta alimentaria que presenten una historia de abuso sexual en la infancia deben ser examinadas con mayor detenimiento en la búsqueda de un patrón de

comportamientos impulsivos comórbidos. Por otra parte, en otro estudio que comparaba cuatro grupos: pacientes con antecedentes de abuso sexual en la infancia frente a abuso sexual en la edad adulta, pacientes con abusos en ambas edades y controles, encontró que las pacientes con historia previa de abuso sexual en la infancia presentaban, frente a las demás, atracones y una conducta autodestructiva e impulsiva (Wonderlich, 2001). En nuestra muestra encontramos que era el trauma sexual leve y no el grave, puntuado con la subescala sexual del cuestionario de traumas infantiles de Bernstein, el que mayor impulsividad mostraba en la escala de Barratt (Gráfico 5.17; Gráfico 5.18; Gráfico 5.19). **La explicación a este hallazgo sería que la presencia de un trauma sexual grave resulta tan devastador para las pacientes, que el perfil clínico resulta diferente, tendente al retraimiento. Cuando es percibido como leve, la reacción sería un aumento en las conductas impulsivas.**

En resumen, se podría afirmar que las pacientes que han padecido un trauma en la infancia, presentan mayor impulsividad en la edad adulta. La hipótesis para que esto sea así es que existe una hiperactivación de las mismas debido a la experiencia traumática. Estos datos se relacionan con los obtenidos en las pruebas neuropsicológicas, en los que las pacientes con antecedentes de trauma cometen más errores porque las realizan, quizás de manera impulsiva, en mucho menos tiempo.

6.3.2 IMC por grupos

Tener un IMC menor a 20 resultó en nuestra muestra en mayores niveles de nitritos y de prostaglandina E2 (Tabla 11.1). Como se ha explicado previamente, ambos parámetros constituyen un marcador soluble de la actividad de la isoforma inducible de la óxido nítrico sintasa (iNOS) y de la ciclooxigenasa (COX-2). El efecto que tiene la prostaglandina E2 sobre el tejido adiposo ha sido estudiado previamente (Axelrod, 1986; Michaud, 2014), pero hasta ahora, lo que se había hipotetizado era que, entre otras funciones, estimulaba la formación de tejido adiposo y, por tanto, tenía una influencia en el sobrepeso y en la obesidad. Estos datos son acordes con los encontrados en nuestra muestra de pacientes con TCA, en las que los niveles de estos marcadores se elevan significativamente en las mujeres con menor IMC, con el objetivo, probablemente compensatorio de estimular la producción de tejido adiposo como manera de prevenir la desnutrición. Este hallazgo podría considerarse una evidencia más

de la relación tan estrecha que se mantiene entre el estrés crónico y la alteración en las vías inflamatorias.

Cuando el IMC se situaba por encima de 20, las puntuaciones en las escalas BITE y BSQ eran mayores en este grupo de pacientes. Esto se debe a que, probablemente, las pacientes con un IMC más elevado tuvieran peor imagen de sí mismas y se encontraran más preocupadas por su imagen corporal. Resultados de un estudio reciente (Berner, 2015) han demostrado que el aumento de la grasa corporal central se asocia con una mayor insatisfacción de la imagen corporal, lo que constituiría un factor de riesgo importante para la sensación de pérdida control sobre la ingesta. Esto es congruente con los resultados del equipo de Saariniemi, quienes encontraron que la liposucción estética disminuía el riesgo de padecer un TCA porque mejoraba la imagen y satisfacción corporal (Saariniemi, 2014). En adolescentes, además, la imagen corporal, independientemente del IMC predice el grado de actividad física y lo hace más en varones que en mujeres (Kantanista, 2015). De este modo, la escala BSQ, que mide la percepción de la imagen corporal, resulta mucho más interesante para las conductas disruptivas que presentan las pacientes. Además, la escala BITE mide las conductas bulímicas. Habiendo descrito que las pacientes con BN tienen mayor IMC que las pacientes AN, es lógico pensar que las conductas bulímicas más graves ocurran en el grupo de pacientes con IMC mayor, muy posiblemente, a expensas de las pacientes con bulimia y atracones.

Al rehacer el análisis con tres grupos, uno con IMC por debajo de 20, otro entre 20-25 y otro por encima de 25 los resultados fueron otros (Tabla 11.2). En primer lugar, las diferencias aparecieron en la expresión del factor nuclear alpha ($I\kappa B\alpha$), siendo significativamente inferior en el grupo del IMC superior a 25 en comparación con los otros dos. Como ya se ha explicado, el $I\kappa B\alpha$ inhibe al factor nuclear factor de transcripción kappa B ($NF\kappa B$), el cual representa un marcador temprano del estrés celular. De este modo, en pacientes con sobrepeso, se puede inferir que existe un estrés celular mayor, ya que la expresión del mecanismo compensatorio inhibitorio es significativamente menor. En estudios previos ya se ha relacionado un mayor grado de inflamación con el sobrepeso y la obesidad (Wellen, 2003; McQuaid, 2011; Michaud, 2012). Por otra parte, en el test de BITE se volvieron a encontrar las mismas diferencias que al comparar únicamente entre dos grupos. Únicamente las diferencias entre el grupo con el IMC menor resultaron significativas en la comparación con los otros dos. Un

resultado llamativo fue encontrar que el grupo con normopeso era el que puntuaba significativamente más en la SCID-II para “histriónico” que el resto de grupos con IMC alterado. Una posible explicación, encontrada en la literatura, es que las pacientes con TCA más grave, por tener el IMC más alterado, presentan rasgos de personalidad diferentes. Así, las pacientes con un peso superior a la media mostraron puntuar más en los ítems paranoide, evitativo o antisocial en otro estudio realizado que relacionaba el IMC con la SCID-II (Mather, 2008). Si aceptamos que las pacientes bulímicas, a pesar de su impulsividad son más temerosas, tímidas y dependientes de la recompensa, entenderemos que las pacientes que se encuentran en normopeso puntúan más en el ítem de histriónica. Otro dato inesperado fue encontrar que las pacientes con normopeso, es decir, aquellas con un IMC entre 20 y 25, tenían puntuaciones significativamente mayores a las pacientes con bajo IMC en la escala BSQ, tanto en la puntuación total de la misma, como en la preocupación por el peso y por la imagen corporal. Esto tiene que ver, posiblemente con lo comentado previamente, esto es que pacientes con menos IMC se ven mejor y están más a gusto con su imagen corporal que las pacientes con un IMC mayor, aun cuando ese IMC se sitúa en los valores recomendados por la Organización Mundial de la Salud. Este dato es uno de los definitorios de la anorexia nerviosa, en la que las pacientes presentan un miedo intenso a engordar a pesar del bajo peso y una alteración en la vivencia del propio peso o de la figura (A.P.A DSM-V, 2013).

Por otra parte, pacientes con IMC bajo presentaban mayor desconfianza interpersonal, esto es, mayor aversión a establecer relaciones personales íntimas. Sabiendo que este factor se ha relacionado con el mantenimiento y desarrollo de la AN (Courty, 2015) y que el IMC bajo puede ser a expensas de este subgrupo de pacientes, podemos inferir que la dificultad en la comunicación de emociones es propia de pacientes con menor IMC, que son, generalmente, las que presentan AN.

6.3.3 Trauma sexual

El marcador del estrés oxidativo en el que se encontraron diferencias según la presencia de trauma sexual resultó ser la reacción de malondialdehído (MDA), un marcador soluble del estado oxidativo (Tabla 12.1). Así, pacientes con puntuaciones que alcanzaban la consideración de grave en la subescala sexual del cuestionario de traumas infantiles de Bernstein presentaban un mayor estado oxidativo. Una reciente revisión ha puesto de manifiesto que las personas con antecedentes traumáticos

presentan un elevado nivel de estrés oxidativo medido a través de diversos factores (Schiavone, 2015). En este sentido, se podría inferir que el propio trauma genera un estrés mantenido en el organismo y, de alguna manera, cambia la manera en que una persona afronta los diversos acontecimientos vitales a los que va haciendo frente. Este estrés crónico, puede mantenerse y perpetuarse a través de diferentes vías, entre las que se incluyen: que la propia persona esté sometida constantemente al mismo tipo de trauma, como serían los abusos físicos o sexuales en el seno del hogar, o que la persona desarrolle síntomas de un trastorno de estrés post-traumático y experimente continuamente reminiscencias en torno a lo sucedido. Todo ello conllevaría una alteración del eje HPA, encargado fundamentalmente de regular el estrés biológico, y en consecuencia, una mayor activación de las vías inflamatorias (MacDowell, 2013). En este sentido, Díaz Marsá y cols evidenciaron una hipersensibilidad de este eje en pacientes con TCA de perfil bulímico y antecedentes de trauma (Díaz-Marsá, 2007).

Al comparar los grupos, las pacientes con trauma sexual leve puntuaban más en varios ítems del MCMI: Patrón Clínico: Fóbica, Patrón Clínico: Sádica, Patología de Personalidad Grave: Esquizotípica y Síndrome Clínico: alcohol. Lo mismo sucedió con la escala de impulsividad de Barratt y con el ítem dependiente de la SCID-II. Una posible explicación a este hecho es la interpretación que las pacientes que han sufrido el abuso dan a esa experiencia. Así, de alguna manera, el hecho de clasificar el trauma sexual como leve, según la subescala sexual del cuestionario de traumas infantiles de Bernstein, da lugar a un modo de comportamiento diferente entre las pacientes que han sido clasificadas como trauma sexual grave según la misma escala. Cuando el trauma no es suficiente como para ser considerado grave, las pacientes presentan mayor impulsividad, tal y como se ha descrito previamente, así como características clínicas y factores de personalidad asociados a este síntoma, además de otros, relacionados con el consumo de alcohol o características de personalidad en la esfera de lo psicótico. Cuando el trauma es grave, la paciente pasa a un estado de hipoactividad e hipofunción, a pesar de que existe en estas un estado de mayor actividad oxidativa medido con la reacción de MDA.

Al igual que sucedía cuando se compararon las pacientes con antecedentes de trauma, las pacientes con trauma sexual tenían mejor recuerdo diferido libre, pero peor recuerdo diferido facilitado. Los recordatorios idiosincrásicos específicos para el trauma así como crisis vitales recientes fueron los factores identificados en uno de los pocos

estudios que ha contemplado este hecho como precipitantes de un peor recuerdo diferido (Herman, 1997). Además, otro estudio demostró que el abuso físico y sexual en la infancia se asociaba con déficits a largo plazo en la memoria verbal a corto plazo (Bremner, 1995).

De esta manera, no tanto la presencia o no de trauma sexual, si no la propia percepción que han tenido las propias pacientes del mismo, las clasifica en dos grupos clínicos bien diferenciados: uno con mayor impulsividad y conductas asociadas a la misma y otro con mayor inhibición y retracción.

6.3.4 Marcadores inflamatorios y variables clínicas

6.3.4.1 Para toda la muestra

El TNF α , correlacionó de manera positiva y significativa con muchas de las escalas de trauma en toda la muestra de pacientes (Tabla 13.1). De estudios previos se sabe que existe una asociación entre el episodio depresivo mayor y una activación del sistema inmune, en forma de respuestas inflamatorias leves, posiblemente iniciado por citoquinas (Maes, 1990; Maes, 1995; Maes, 1997; Lanquillon. 2000; Danner, 2003; Bouhuys, 2004; Schlatter, 2004; Ford, 2004; Alesci, 2005; Sperner-Unterweger, 2005; Thomas, 2005; Dantzer, 2008; Miller, 2009; Frodl, 2012; Zeugmann, 2012). En un meta-análisis reciente se encontró que el trauma era un factor de riesgo para desarrollar un estado pro-inflamatorio (para el TNF α : $r=0,03$, IC [0,03-0,57]; $p<0,03$) (Tursich, 2014). La pregunta que habría que hacerse es si los antecedentes de trauma podrían predecir la elevación de los niveles de TNF α , y, en último término, desarrollar un estado de inflamación mantenida, con las correspondientes consecuencias para el eje HPA previamente descritas. De este estudio se extrae la conclusión de que este biomarcador, independientemente de la presencia o ausencia de trauma, correlaciona de forma positiva y también significativa con muchas de las escalas de trauma, es decir, que las pacientes que presentaban niveles mayores de TNF α puntuaban más en las escalas de trauma. Este hallazgo tendría una implicación clínica potencial en la prevención de estados proinflamatorios mantenidos, que condicionan un peor pronóstico y mayor gravedad clínica de las pacientes, tal y como hemos objetivado en los resultados. La investigación en el uso de fármacos anti-TNF α , en este subgrupo de pacientes podría arrojar resultados esperanzadores para pacientes que, de otro modo, contarían con un pronóstico sombrío. Por supuesto, la investigación en este campo todavía se encuentra

en etapas preliminares, el siguiente paso debería ser lograr catalogar los rangos entre los cuales el TNF α se consideraría normal y extrapolable a toda la población, de manera que podamos inferir como aumentos de la misma aquellos valores que se encuentren por encima de ese rango.

La IL-1 β se asoció, de manera directa, a muchos patrones clínicos, de patología de personalidad y síndromes clínicos y graves (Tabla 13.1). Así, a mayores niveles de IL-1 β , mayores puntuaciones en la escala de MCMI. De algún modo, estos resultados indicarían que el estado proinflamatorio da lugar a puntuaciones más elevadas en la escalas de personalidad de Millon. Es como si, de algún modo, las pacientes con mayor actividad de IL-1 β presentaran mayor gravedad sintomatológica. A pesar de que en el meta-análisis de Tursich se encontró relación significativa entre este marcador y la exposición a trauma, en nuestra muestra estos resultados no aparecieron, probablemente debido a que la presencia de trauma se preguntó de manera distinta.

La COX-2 y el α 7AChR mostraron resultados de asociación inversa con algunos ítems de la MCMI y con las escalas de alimentación. La expresión de COX-2 se induce por citoquinas como la IL-1 y el TNF α . Por su parte, el α 7AChR, constituye uno de los mediadores encaminados a frenar la inflamación. Así, ante una activación de la vía inflamatoria, se corresponde el mecanismo compensatorio de la activación antiinflamatoria. De esta manera, los mecanismos destinados a frenar la activación inflamatoria en el organismo aparecen disminuidos cuando el cuadro clínico es más grave, es decir, como si de alguna manera, no se pudiera compensar el exceso de citoquinas. De esta manera, las pacientes que presentan aumentos en la IL-1 β y menor expresión del α 7AChR, presentan un cuadro clínico que reviste mayor gravedad. La iNOS únicamente mostró esta asociación con factores de personalidad, medidos con la MCMI y la SICD-II. Se ha sugerido que los inhibidores de la COX-2 podrían utilizarse en el tratamiento de algunos pacientes con depresión mayor (Muller, 2006). Sin embargo, en nuestra muestra, niveles elevados de COX se asocian con menores puntuaciones en depresión o distimia según la MCMI o en insatisfacción de la escala EDI. Sería de utilidad valorar la influencia que están ejerciendo los síntomas afectivos sobre el grupo de pacientes con TCA para tratar de dilucidar si los resultados encontrados son clínicamente relevantes para este subgrupo de pacientes. Hubiera sido interesante, por tanto, incorporar otras escalas como el inventario de depresión de Beck

o la escala de Hamilton para la depresión, algo que no incluimos inicialmente en el estudio debido a que tener un trastorno afectivo era un criterio de exclusión.

6.3.4.2 Pacientes sin antecedentes de trauma

Uno de los resultados llamativos fue encontrar una asociación moderada entre el TNF α y algunas escalas de trauma (Tabla 13.3, Gráfico 6.7). Aun cuando las pacientes negaron la presencia de un trauma en el pasado, aquellas que obtuvieron puntuaciones más altas en el cuestionario de Traumas Infantiles de Bernstein (TI), su subescala sexual y en las subescalas de catástrofe y sexual del cuestionario de antecedentes traumáticos de Green, mostraron niveles más elevados de TNF α . De este modo, podemos inferir que este parámetro inflamatorio muestra una fuerte asociación con los antecedentes traumáticos en la infancia, ya que en ambas muestras, tanto en pacientes con trauma como en pacientes sin él, este marcador se asocia siempre a puntuaciones más altas en las escalas y cuestionarios. Este hallazgo sugiere la posibilidad de que el TNF α pudiera ser un marcador biológico del trauma. Evidentemente, esta afirmación debe ser tomada en cuenta con mucha cautela y precaución, puesto que se necesitan de más estudios que repliquen este hecho. Lo que sí que se puede asegurar es que en nuestra muestra de pacientes con TCA, el TNF α se asoció a puntuaciones más elevadas de las escalas de trauma.

Para pacientes sin antecedentes de trauma, la elevación del IMC se asoció de manera inversa con patrones impulsivos, medidos mediante el MCMI (Patrón clínico: Compulsiva) y la subescala cognitiva de la escala de Barratt (Tabla 13.3; Gráfico 6.6). Así, con índices de masa corporal bajos, las dificultades para el afrontamiento son mayores, con mayor dificultad para permanecer concentrada en una tarea. Artículos previos, sin embargo, han sugerido lo contrario, es decir, que puede existir una asociación negativa entre la obesidad y las funciones ejecutivas (Best, 2010), basado también en que los niños con sobrepeso presentan un peor rendimiento académico que los niños con normopeso (Datar, 2004; Datar, 2006). La explicación a este hecho es que el mecanismo que probablemente intervenga en la relación entre la obesidad y las funciones ejecutivas, por ser el que más se ha estudiado y cuyos resultados son más consistentes en los diferentes estudios, es el control inhibitorio (Pauli-Pott, 2010; Reinert, 2013). Las pacientes con IMC más bajo, generalmente las pacientes con el diagnóstico de anorexia nerviosa, sí que presentan este control inhibitorio en la

restricción en la ingesta, por lo que en nuestra muestra este factor no se encontraría presente. De esta manera, la mayor inatención en pacientes con bajo peso, deberá ser explicada mediante otro mecanismo, como el hecho de que la desnutrición esté actuando a nivel cerebral sobre los circuitos que regulan las funciones ejecutivas y la conducta, tal y como se ha probado en modelos experimentales (Hernandes, 2003).

Además, la iNOS, tal y como sucedía en la muestra de pacientes con trauma, se asoció de manera inversa con muchos de los ítems de personalidad de la MCMI (Tabla 13.3; Gráfico 6.9). Tal y como se ha propuesto con el TNF α , y con todas las reservas derivadas del diseño del estudio, parece que la actividad de esta enzima estuviera relacionada con puntuaciones más bajas en el cuestionario de personalidad de la SCID-II. No es posible inferir que un aumento en la producción de la misma proteja frente a exacerbaciones desadaptativas de algunos rasgos de la personalidad, ya que los modelos que explican la personalidad abarcan muchas variables que no han sido el objeto de este estudio. Sin embargo, tanto en pacientes con antecedentes de trauma como en pacientes sin antecedentes, se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa inversa.

6.3.4.3 Interpretación global

En este estudio se ha encontrado la relación que existe entre algunos parámetros inflamatorios y puntuaciones más altas en las escalas de trauma, independientemente de la existencia o no de un antecedente traumático. Como ya se ha descrito previamente, se sabe que los adultos que han sufrido abuso o negligencia en el cuidado cuando eran niños, presentan alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (Hunter, 2011; Tyrka, 2013). Basada en la interacción que establece este eje con el sistema nervioso periférico autónomo (de Kloet, 1991; Whitnall, 1993; Glaser, 2005), los estudios más recientes se han centrado en el efecto global que tiene el estrés temprano sobre la producción de proteínas de fase aguda que modulan la inflamación (McLeod, 2001; Lucas, 2006; Pace, 2012; Bertone-Johnson, 2012; Lu, 2013). Conviene en este punto, reiterar el efecto mensurable a nivel clínico que tiene para las pacientes la afectación de estas vías. Como hemos visto, aquellas pacientes con una mayor actividad proinflamatoria, unido a una menor expresión de los circuitos antiinflamatorios encaminados a contrarrestar el efecto nocivo y deletéreo de los primeros, presentan una mayor gravedad clínica y sintomatológica. Estas pacientes obtienen puntuaciones mayores en las escalas de personalidad y escalas clínicas de alimentación, lo que

condiciona, finalmente, un peor pronóstico. Si se pudiera contrarrestar ese estado proinflamatorio en algún punto de la vía, quizás entonces estaríamos en condiciones también de cambiar el pronóstico de las pacientes. Ello conllevaría una importante repercusión sobre el impacto económico que tiene la enfermedad. En lo referente a los marcadores inflamatorios, hay que considerar, al menos, dos aspectos de los mismos que pueden estar ejerciendo su acción en este determinado tipo de pacientes. En primer lugar, al tratarse de pacientes con un tiempo de evolución de la enfermedad, la primera pregunta que habría que plantearse es si esta elevación de marcadores en pacientes frente a controles, así como su asociación con distintas variables clínicas, tiene que ver con las propias características de la enfermedad, es decir, si la desnutrición, el sobrepeso o una mala alimentación en general, están influyendo en los resultados obtenidos. Estudios antiguos ya demostraron que la desnutrición proteico-calórica grave afectaba adversamente la respuesta inmune celular (Smythe, 1971; Bhaskaram, 1974). Por otra parte, es sabido que la desnutrición es una de las principales causas de inmunodeficiencia adquirida (Revillard, 1990) y supone un riesgo para el desarrollo de múltiples infecciones (Berkowitz, 1992). De este modo, se produce un deterioro significativo de varios aspectos de la inmunidad, incluyendo las respuestas inmunes celulares, la producción de inmunoglobulina A, la función de los fagocitos, el sistema de complemento y la producción de citoquinas (Nova, 2002b). Un reciente meta-análisis concluyó que a pesar del IMC bajo característico de las pacientes con anorexia, este trastorno parecía estar asociado con un aumento de las citoquinas inflamatorias (Solmi, 2014). Lo que resulta más complicado de dilucidar es si esta elevación podría considerarse un marcador de rasgo o de estado.

Por otra parte, la inflamación *per se* desempeña un papel importante como marcador de riesgo en el desarrollo de patología cardiovascular (Mulvihill, 2002; Pearson, 2003). Estudios previos han demostrado que un estado inflamatorio mantenido (*low grade inflammation*) puede predecir el riesgo de eventos cardiovasculares (Ridker, 1998a; 1998b). Por otra parte, otro estudio encontró que las enfermedades cardiovasculares y la edad se asociaron significativamente los niveles basales de IL-6 (Herder, 2007). De hecho, se ha sugerido que muchos de los factores de riesgo cardiovascular desencadenan estímulos nocivos que conducen a la producción de moléculas de adhesión para leucocitos y que esto promueve una respuesta inflamatoria que es parte del mecanismo de formación y crecimiento de la placa aterosclerótica (Pearson, 2003).

El tejido adiposo se ha revelado como un importante órgano neuro-inmuno-endocrino. Las células inmunes, estimuladas por ácidos grasos no esterificados, producen citoquinas pro-inflamatorias, que tienen un efecto directo sobre los radicales oxidantes que intervienen en la liberación de noradrenalina. Esto a su vez, produce un ciclo vicioso de inflamación crónica como ahora se describe en la obesidad (De Loera-Rodriguez, 2014). En respuesta al exceso de lípidos, los adipocitos viscerales secretan citoquinas inflamatorias tales como la IL-6 y el factor de necrosis tumoral- α y quimioquinas. Estas, a su vez, promueven la migración de macrófagos en el tejido adiposo, lo que aumenta en gran medida la liberación de citoquinas. Estas condiciones proinflamatorias desencadenan un grado tónico de inflamación sistémica que empeora con el aumento de la obesidad central. En la anorexia, los efectos de las citoquinas no han sido estudiados.

La importancia de este estado inflamatorio y del riesgo cardiovascular que ello supone radica en que las pacientes con TCA presentan una alteración cardiovascular debida a la desnutrición. Futuros estudios deberían dilucidar si existe un riesgo añadido por tener elevadas las citoquinas inflamatorias, con el fin de comprender la influencia que pueden tener estos marcadores en la patogénesis de eventos cardíacos en estas pacientes o, si bien, estas alteraciones se deben a la alteración de los parámetros inflamatorios. La alta tasa de mortalidad de la anorexia se explica, en parte, por las arritmias cardíacas (Casiero, 2006), aunque la bradicardia es la alteración más frecuentemente encontrada en estas pacientes (Portilla, 2011).

En definitiva, la conclusión principal que se puede extraer de este estudio es que las pacientes con un diagnóstico de TCA presentan una alteración de las vías inflamatorias, medida a través de la expresión de sus biomarcadores, en comparación con los controles sanos. También se extrae la importancia radical que juega sobre la clínica los mecanismos de inflamación, tanto los que se encuentran alterados, como los que tratan de ponerse en marcha para contrarrestarlo. Se ha reiterado, pero conviene recordarlo una vez más, que las pacientes con marcadores inflamatorios más elevados, presentaban una mayor gravedad clínica medida mediante escalas de alimentación y cuestionarios de personalidad. Por tanto, el papel que juegan los mediadores de la inflamación en el curso y pronóstico de estas enfermedades, parece ser importante, aunque de momento no esté bien definido. El planteamiento que surge es cuestionarse si mediante el control de la inflamación a través de distintos mecanismos farmacológicos y ambientales, que

podrían ser el tema de discusión de otro trabajo; se podrían disminuir las conductas alteradas de alimentación, es decir, mejoraría el control que tiene la paciente sobre los atracones y los vómitos y si de alguna manera, podría disminuir la impulsividad y el paso al acto que compromete y pone en riesgo la salud de estas pacientes en algún momento de la evolución de su trastorno. Además, encontramos, consecuentemente, cuadros clínicos bien diferenciados según los niveles de biomarcadores inflamatorios en la sangre periférica, lo cual podría llevarnos a pensar en que existen fenotipos bien diferenciados. De esta manera, las clasificaciones tendrían en cuenta, más que la presencia o ausencia de síntomas, la gravedad de los mismos. Ello repercutiría en el tratamiento de las pacientes, ya que no es lo mismo tratar una disminución de la ingesta que conductas multiimpulsivas que comprometen el curso de la terapia y la salud del individuo. Todo ello tendría, por tanto, un importante impacto sobre el pronóstico. Una mejora en el pronóstico conllevaría además, una reducción en los años de vida perdidos, disminución de las visitas a Urgencia, disminución de la estancia media hospitalaria y, en general, una mejora sobre la calidad de vida de las pacientes con trastorno de la conducta alimentaria. Por todo lo expuesto, se podría considerar la enorme importancia que tiene el trauma, ya no solo como predictor de un trastorno que puede adoptar un curso crónico e incapacitante como la anorexia nerviosa o la bulimia, si no como, además, predictor de la gravedad clínica. De esta manera, la conclusión fundamental sería poder identificar mejor los antecedentes traumáticos en este tipo de pacientes, para conseguir un mejor manejo terapéutico a nivel individualizado para cada una de las pacientes.

6.4 REGRESIÓN

El cuestionario de antecedentes traumáticos de Bernstein (TI) explica hasta un 42% de la varianza en la expresión de TNF α en nuestra muestra (Tabla 14.1.2, Gráfico 7.1), lo cual es un porcentaje elevado, teniendo en cuenta que sobre esta variable biológica pueden influir muchos factores endógenos y que el cuestionario en sí únicamente sirve para inferir los antecedentes de trauma en la infancia. Es por ello que este resultado debe ser interpretado con cautela. Lo ideal sería que futuros estudios pudieran replicar este hallazgo. Aun así, se puede entender la importancia que tienen los traumas en la infancia en la expresión de un parámetro inflamatorio como es el TNF α .

El IMC, por su parte, explicó hasta casi el 80% de la varianza de la IL-1 β (Tabla 14.2). La interpretación de este resultado tiene que ver con que, probablemente, esta interleuquina es muy sensible a los cambios en el peso corporal. Más complicado resulta la interpretación del coeficiente de determinación R² en el ítem histriónico de la SCID y la subescala cognitiva de la escala de Barratt. Una vez más, estos resultados deben ser tenidos en cuenta con mucha cautela, conociendo las limitaciones propias del tipo de estudio que se ha llevado a cabo. Esto mismo sucede con la iNOS y la sintomatología depresiva de la SCID-II (Tabla 14.4).

El mejor predictor de los niveles de la COX-2 resultó ser el peso, lo cual es importante porque habla de la influencia que tienen estos marcadores sobre una medida antropométrica (Tabla 14.3, Gráfico 7.2). El propio estado proinflamatorio, con niveles elevados de COX-2, se relaciona con pesos bajos. La pregunta fundamental que hay que plantear es si esto es causa o consecuencia, esto es, si la propia enfermedad condiciona la alteración inflamatoria o si bien, estos resultados son consecuencias de la propia evolución del trastorno.

Por último, en relación al receptor $\alpha 7$ nicotínico, la subescala de catástrofes del cuestionario de antecedentes traumáticos de Green explicó el 55% de la varianza. Una vez más, este dato, por si solo, no explica la inmensa complejidad de todos los factores que están interconectados y actúan a diferentes niveles dentro del organismo.

En resumen, con toda la precaución en la extrapolación de los resultados, se puede resumir que algunos de los parámetros inflamatorios están explicados, en un porcentaje considerable por las variaciones en el peso corporal, y también por la presencia de traumas en la infancia.

6.5 SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

Tomando como referencia un valor de la IL-1 β elevado en nuestra muestra (IL-1 β >2,05), se encontró una especificidad elevada para el diagnóstico de TCA. Para fijar el punto de corte en esta cifra se optó por tomar como valor de referencia una cifra de IL-1 β que dividiera toda la muestra en dos grupos. Así, el número de sujetos con valores inferiores fue de 38 y con valores superiores de 15. En este sentido, se optó por la búsqueda de un marcador global, diferenciando para ello el grupo de pacientes del grupo de controles, sin tratar de buscar diferencias entre las pacientes con AN y las

pacientes con BN (Tabla 15.1). Cuando se optó por tomar como valor de referencia el valor de la mediana de la distribución de la IL-1 β (Tabla 15.2), se encontraron valores de sensibilidad y especificidad parejos. Se puede apreciar como al aumentar los valores de la IL-1 β aumenta también la especificidad en el diagnóstico de TCA. Sin embargo, valores altos de este parámetro resultan poco sensibles para detectar la enfermedad.

Con el TNF α sucedió lo mismo; esto es, al fijar como punto de corte valores más altos (Tabla 15.3; Tabla 15.4), que coincidía en este caso con el percentil 75, se encontró que la especificidad en el diagnóstico aumentaba.

Al trazar el área bajo la curva, se encontró que la IL-1 β mostró un área de 0,916 ($p < 0,001$), resultando el mejor parámetro para el diagnóstico de TCA.

Una vez más, incido en la interpretación de los resultados con cautela. En primer lugar, por los sesgos en los que se puede haber incurrido en el estudio, tanto en la fase de reclutamiento y recolección de datos como en el procesamiento de las muestras. No menos importante es la parte traslacional de esta investigación. El diagnóstico de los trastornos de la conducta alimentaria debe ser eminentemente clínico, basado en la entrevista con el paciente y en la exploración psicopatológica. La determinación, hoy en día, costosa de estos parámetros inflamatorios resultaría para realizar el diagnóstico exclusivamente. Los estudios que se hagan en el futuro deberían diseñarse de manera prospectiva, tanto en la población general como en sujetos con alto riesgo de desarrollar el trastorno, con la idea de incluir estos parámetros en el cribado y reevaluar la fiabilidad diagnóstica en etapas tempranas. Además, resultaría de mucha utilidad la comparación de estos parámetros con pacientes con otras patologías mentales, como la psicosis o la depresión, con el fin último de determinar su especificidad, bien en el diagnóstico de patologías concretas, bien en la presencia de desórdenes mentales.

6.6 IMPLICACIONES CLÍNICAS Y TERAPÉUTICAS

La hipótesis inicial de que existiría una relación entre la presencia de cualquier tipo de trauma infantil y un diagnóstico de trastorno de la conducta alimentaria ha quedado confirmada, tanto en el presente estudio, como en los estudios previos que se han hecho sobre el tema. Aunque se había especulado que esto tendría su correlato en los marcadores inflamatorios sanguíneos, no se ha encontrado una diferencia en la expresión de los distintos marcadores inflamatorios en pacientes con antecedentes de

trauma y las pacientes sin el mismo. Ello nos lleva a la conclusión de que la mayor expresión de estos marcadores en pacientes frente a controles supone un marcador biológico en estas pacientes. No obstante, debido a la naturaleza del estudio, esta conclusión debe ser tomada en cuenta con cautela. Lo que sí se ha encontrado, como era de esperar, ha sido una mayor gravedad evaluada a través de diversas escalas (clínicas y de personalidad) en pacientes que contaban con antecedentes de trauma frente a las que no lo presentaban, así como en pacientes que presentaban elevación de los marcadores inflamatorios. Ello nos lleva a considerar que puede existir un nuevo endofenotipo dentro de los TCA. Asumiendo que las clasificaciones actuales constituyen compartimentos estancos en los cuales las características de los pacientes que se tratan a diario no quedan reflejadas, la propuesta de nuevos endofenotipos tiene una utilidad clínica y práctica. Las pacientes con TCA y antecedentes traumáticos, presentan mayor gravedad clínica, lo cual se traduce en un peor pronóstico. La determinación de las vías biológicas implicadas en la inflamación tiene un interesante potencial para determinar los marcadores biológicos y pretende establecer diferencias biológicas entre los subgrupos de pacientes con TCA. Estas vías pro-inflamatorias y anti-inflamatorias podrían emerger en el futuro como una nueva diana para el tratamiento farmacológico coadyuvante de los TCA, en especial en aquellos que muestren una elevación significativa en los niveles de citoquinas proinflamatorias; como ya está sucediendo en otras patologías como, por ejemplo, la depresión (Müller, 2006; Abassi, 2012; Andrade, 2014; Ghanizadeh, 2014; Schmidt, 2014; Faridhosseini, 2014), la esquizofrenia (Müller, 2002, Müller, 2006; Zhang, 2006; Müller, 2012) o el trastorno bipolar (Nery, 2008). Un meta-análisis concluyó que estos agentes únicamente tenían eficacia sobre el episodio depresivo mayor (Fond, 2014), pero no sobre otros trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia o el trastorno bipolar. Se necesitan estudios de eficacia sobre pacientes con TCA.

En resumen, la hipótesis de que existe un perfil de pacientes con TCA (endofenotipo) que presenta una mayor actividad en las vías inflamatorias se traduce en una mayor gravedad clínica, junto con un peor pronóstico.

6.7 LIMITACIONES

La principal limitación del estudio tiene que ver con las pérdidas que se han producido durante las evaluaciones de las pacientes. Partiendo de un tamaño muestral ajustado, hubo muestras biológicas, cuestionarios y tests que las pacientes no completaron por diversas circunstancias. Ello limitó en parte el análisis de los resultados, si bien se pudieron extraer conclusiones relevantes y significativas a pesar de este hecho, lo que indica la fortaleza de los resultados obtenidos. El hecho de que el estudio fuera transversal permitió conocer la historia natural de los TCA a través de las distintas medidas de frecuencia. En un estudio prospectivo habiéramos podido medir la evolución de los distintos parámetros analizados en función de diversas variables, comparando la evaluación inicial con un seguimiento a varios meses, pero las pérdidas en el seguimiento habrían sido mayores. Además, aumentando el tamaño muestral minimizaríamos los errores aleatorios. Por otra parte, el amplio rango de edades de la muestra puede haber actuado como factor de confusión en algunos de los análisis realizados, a pesar de que los modelos se controlaron por la edad y los años de evolución de la enfermedad. El estudio se desarrolló bajo condiciones naturalísticas, con la excepción de que, para evitar el posible efecto de la medicación sobre las variables analizadas, se realizara la analítica de sangre en el momento en el que a las pacientes se les podía dejar de pautar por completo. Esta decisión fue tomada por los profesionales clínicos responsables de las pacientes y cada decisión sobre la medicación se tomó de manera individualizada. En ningún momento se dejó sin medicación a ninguna paciente que se estuviera beneficiado de ella. Por otra parte, se trató de captar al mayor número de pacientes *naïve*, es decir, libres de la influencia de la medicación, con el objetivo de poder comparar subgrupos de pacientes según el tiempo de evolución de su enfermedad y el tiempo de exposición a la medicación. Al final, esto no resultó posible debido al escaso número de pacientes de reciente debut que logramos incluir en el estudio. Por lo demás, no se influyó en nada y cada paciente continuó con su propio proceso terapéutico.

Un posible error sistemático, inherente a la naturaleza del estudio, es el sesgo de selección. Ello tuvo que ver con que las pacientes se seleccionaran de una unidad hospitalaria especializada, con lo cual es lógico pensar que, probablemente, tuvieran más gravedad que otras pacientes con TCA de la población general. Este sería el sesgo diagnóstico o sesgo de Berkson, en el que la selección de una muestra hospitalaria no es

representativa de la población general. Con los datos estimados de prevalencia del trastorno, tiene que haber un amplio número de pacientes que se encuentre en seguimiento ambulatorio, tanto público como privado, o bien, que no se encuentre dentro del sistema sanitario porque todavía no han acudido a solicitar ayuda. Además, al incluir pacientes que ya habían sido diagnosticadas de TCA, se incurrió en la falacia de Neyman, según la cual al seleccionar casos prevalentes (con la enfermedad ya diagnosticada) junto con los casos incidentes (enfermedad de reciente debut) la información que proporcionan con respecto a la variable de interés puede ser distinta.

Por otra parte, dado que la hipótesis principal era resolver la cuestión de si las pacientes presentarían una mayor activación del sistema inflamatorio que los controles, a este último grupo únicamente se le realizó una analítica de sangre mediante la cual medir los parámetros inflamatorios, además de la pregunta dicotómica de si habían experimentado un trauma en el pasado o no, sin que tuvieran que explicarlo ni hablar de ello. Esto hizo que el grupo control únicamente sirviera para comparar las variables continuas de la inflamación y la variable de antecedentes traumáticos. Futuros estudios en relación a este tema se enriquecerían de utilizar escalas clínicas también con el grupo de pacientes control.

Por último, los resultados obtenidos en relación a las variables biológicas, aunque prometedores y acordes con los hallazgos de otros estudios, deben ser interpretados con cautela, debido a que probablemente hayan actuado sobre los mismos factores sobre los cuales no hemos podido ejercer control alguno.

7. CONCLUSIONES

Existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes y el grupo de controles en los parámetros inflamatorios, siendo mayores los niveles de los mismos en el grupo de pacientes.

Existen diferencias significativas entre el grupo de pacientes y los controles en relación a los antecedentes traumáticos, obteniéndose un *odds ratio* (OR) de 3,81 con un intervalo de confianza (IC) del 95% (1,13-12,82); lo que significa que casi cuatro personas expuestas a un trauma infantil padecen un TCA en la edad adulta en nuestra muestra

Las pacientes con antecedentes traumáticos revisten mayor gravedad clínica que las pacientes sin antecedentes de trauma: presentan mayor consumo de alcohol, mayor número de síntomas psicóticos (medido mediante el ítem síndrome grave delirante del MCMI-II y el ítem paranoide de la SCID), más impulsividad medida con la escala de Barratt y peor afrontamiento según la escala de COPE.

Existe una importante disonancia entre las pacientes y sus progenitores cuando se les pasan las mismas escalas de trauma. Las pacientes tienen una percepción más negativa y más grave de los acontecimientos traumáticos.

Se ha objetivado una correlación entre la activación de las vías proinflamatorias, el fracaso de las vías antiinflamatorias por contrarrestar el estado de inflamación mantenido y una mayor gravedad sintomatológica y clínica de las pacientes, medida mediante escalas de personalidad y de alimentación.

Cuando las pacientes son clasificadas según la percepción que han tenido de un trauma sexual, se encuentran dos grupos bien diferenciados, cada uno con sus características clínicas propias. Para pacientes con la percepción de un trauma sexual moderado, aparecen conductas multiimpulsivas, mientras que para pacientes con un trauma sexual grave, la conducta es inhibida y desestructurante.

De todos los marcadores inflamatorios analizados, el TNF α se correlaciona con puntuaciones elevadas en las escalas de antecedentes traumáticos y la IL-1 β presenta la mejor especificidad para el diagnóstico de TCA.

En resumen, se podría identificar la mayor activación inflamatoria como un endofenotipo vinculado a los TCA que se asociaría a una mayor gravedad del trastorno y a la presencia de acontecimientos traumáticos.

8. BIBLIOGRAFÍA

Abbasi SH, Hosseini F, Modabbernia A, Ashrafi M, Akhondzadeh S. Effect of celecoxib add-on treatment on symptoms and serum IL-6 concentrations in patients with major depressive disorder: randomized double-blind placebo-controlled study. *J Affect Disord.* 2012; 141(2-3):308-14.

Abbate-Daga G, Buzzichelli S, Amianto F, Rocca G, Marzola E, McClintock SM et al. Cognitive flexibility in verbal and nonverbal domains and decision making in anorexia nervosa patients: a pilot study. *BMC Psychiatry.* 2011; 11:162.

Abraham NG, Kappas A. Pharmacological and clinical aspects of heme oxygenase. *Pharmacol Rev.* 2008; 60(1): 79-127.

Abu-Baker K. Arab parents' reactions to child sexual abuse: a review of clinical records. *J Child Sex Abus.* 2013; 22(1): 52-71.

Acuñas M, Bermúdez C, Lago E, Vilavedra A, Marín N, Ibarra O. Perfiles en hostilidad e impulsividad de una muestra de pacientes con trastorno límite de la personalidad en terapia dialectico-conductual. *Rev Asoc Esp Neuropsiq.* 2009, 29 (104): 523-32.

Agnello E, Malfi G, Costantino AM, Massarenti P, Pugliese M, Fortunati N et al. Tumour necrosis factor alpha and oxidative stress as maintaining factors in the evolution of anorexia nervosa. *Eat Weight Disord.* 2012; 17(3):e194-9.

Agras WS, Crow S, Mitchell JE, Halmi KA, Bryson S. A 4-year prospective study of eating disorder NOS compared with full eating disorder syndromes. *Int J Eat Disord.* 2009; 42: 565-570.

Aguinaga M, Fernández LJ, Varo JR. Trastornos de la conducta alimentaria. Revisión y actualización. *ANALES Sis San Navarra.* 2000; 23(2): 279-292.

Ahrén-Moonga J, Lekander M, von Blixen N, Rönnelid J, Holmgren S, af Klinteberg B. Levels of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in severely ill patients with eating disorders. *Neuropsychobiology.* 2011; 63(1):8-14.

Aigner M, Treasure J, Kaye W, Kasper S; WFSBP Task Force On Eating Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines

for the pharmacological treatment of eating disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2011; 12(6):400-43.

Aimé A, Sabourin S, Ratté C. The eating disturbed spectrum in relation with coping and interpersonal functioning. *Eat Weight Disord*. 2006; 11(2):66-72.

Alesci S, Martinez PE, Kelkar S, Ilias I, Ronsaville DS, Listwak SJ et al. Major depression is associated with significant diurnal elevations in plasma interleukin-6 levels, a shift of its circadian rhythm, and loss of physiological complexity in its secretion: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(5):2522-30.

Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Abdo T, Tripathy D, Chaudhuri A et al. Increase of nuclear factor-kb (NF-kb) and decrease in inhibitor kb (Ikb) in mononuclear cells following a mixed meal: evidence for a pro-inflammatory effect. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79(4):682-90.

Allan SM, Rothwell NJ. Inflammation in central nervous system injury. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2003; 358(1438):1669-77.

Allen KL, Byrne SM, Oddy WH, Schmidt U, Crosby RD. Risk factors for binge eating and purging eating disorders: differences based on age of onset. *Int J Eat Disord*. 2014; 47(7):802-12.

Altavilla D, Guarini S, Bitto A, Mioni C, Giuliani D, Bigiani A et al. Activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway reduces NF-kappaB activation, blunts TNF-alpha production, and protects against splanchnic artery occlusion shock. *Shock*. 2006; 25(5):500-6.

Altemus M, Rao B, Dhabhar FS, Ding W, Granstein RD. Stress-induced changes in skin barrier function in healthy women. *J Invest Dermatol*. 2001; 117(2):309-17.

Altman SE, Shankman SA. What is the association between obsessive-compulsive disorder and eating disorders? *Clin Psychol Rev*. 2009; 29(7):638-46.

Anastasopoulos D.: The influence of psychic trauma on adolescence and its disorders. In: D.

Anastasopoulos, E. Laylou-Lignos, M. Waddell (Ed.) *Psychoanalytic Psychotherapy of the Severely Disturbed Adolescent*. London: Karnac Books; 1999.

Anderson G, Berk M, Dodd S, Bechter K, Altamura AC, Dell'osso B et al. Immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress, and neuroprogressive pathways in the etiology, course and treatment of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*.2013; 42: 1-4.

Andrade C. Antidepressant augmentation with anti-inflammatory agents.*J Clin Psychiatry*. 2014 Sep; 75(9):975-7.

Anestis MD, Smith AR, Fink EL, Joiner TE. Dysregulated eating and distress: Examining the specific role of negative urgency in a clinical sample. *Cog Therapy Res*. 2009; 33 (4):390-7.

A.P.A. DSM- I: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington: American Psychiatric Association Mental Hospital Service; 1952.

A.P.A. DSM-II: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington: American Psychiatric Association; 1968.

A.P.A. DSM-III: Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales. Barcelona: Editorial Masson; 1987.

A.P.A. DSM- IV: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Editorial Masson; 1994.

A.P.A. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.

Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, Nielsen S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies.*Arch Gen Psychiatry*. 2011; 68(7):724–731.

Arcelus J, Witcomb GL, Mitchell A. Prevalence of eating disorders amongst dancers: a systemic review and meta-analysis.*Eur Eat Disord Rev*. 2014;22(2):92-101.

Asarian L, Langhans W. Current perspectives on behavioural and cellular mechanisms of illness anorexia. *Int Rev Psychiatry*. 2005; 17(6):451-9.

Ash P. The reliability of psychiatric diagnoses. *J Abnorm Psychol*. 1949; 44: 272–6.

Attia E, Haiman C, Walsh BT, Flater SR. Does fluoxetine augment the inpatient treatment of anorexia nervosa? *Am J Psychiatry*. 1998; 155(4):548-51.

Axelrod J, Reisine TD. Stress hormones: their interaction and regulation. *Science*. 1984; 224(4648): 452-9.

Axelrod L, Shulman GI, Blackshear PJ, Bornstein W, Roussell AM, Aoki TT. Plasma level of 13,14-dihydro-15-keto-PGE₂ in patients with diabetic ketoacidosis and in normal fasting subjects. *Diabetes*. 1986; 35(9): 1004-10.

Baile JI, González MJ. ¿Anorexia Nerviosa en el siglo XIV?: el caso de Santa Catalina de Siena. *Mexican Journal of Eating Disorders*. 2012; 3: 80-8.

Bailer UF, Frank GK, Henry SE, Price JC, Meltzer CC et al. Altered brain serotonin 5-HT_{1A} receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and [carbonyl-¹¹C]WAY-100635. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62(9):1032-41.

Bailey JM, Shriver A. Does childhood sexual abuse cause borderline personality disorder? *J Sex Marital Ther*. 1999; 25(1):45-57.

Baker DG, Nievergelt CM, O'Connor DT. Biomarkers of PTSD: neuropeptides and immune signaling. *Neuropharmacology*. 2012; 62(2):663-73.

Baldo TD, Wallace SD, O'Halloran MS. Effects of intrafamilial sexual assault on eating behaviors. *Psychol Rep*. 1996; 79(2):531-6.

Banati R, Hickie IB. Therapeutic signposts: using biomarkers to guide better treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *Med J Aust*. 2009; 190(4 Suppl):S26-32.

Bhandari S, Winter D, Messer D, Metcalfe C. Family characteristics and long-term effects of childhood sexual abuse. *Br J Clin Psychol*. 2011; 50(4):435-51.

Bardone-Cone AM, Abramson LY, Vohs KD, Heatherton TF, Joiner TE Jr. Predicting bulimic symptoms: an interactive model of self-efficacy, perfectionism, and perceived weight status. *Behav Res Ther*. 2006; 44(1):27-42.

Bardone-Cone AM, Wonderlich SA, Frost RO, Bulik CM, Mitchell JE, Uppala S, et al. Perfectionism and eating disorders: current status and future directions. *Clin Psychol Rev.* 2007a; 27:384–405.

Bardone-Cone AM. Self-oriented and socially prescribed perfectionism dimensions and their associations with disordered eating. *Behav Res Ther.* 2007b; 45(8):1977-86.

Bardone-Cone AM, Maldonado CR, Crosby RD, Mitchell JE, Wonderlich SA, Joiner TE Jr et al. Revisiting differences in individuals with bulimia nervosa with and without a history of anorexia nervosa: Eating pathology, personality, and maltreatment. *Int J Eat Disord.* 2008; 41(8):697-704.

Bardone-Cone AM, Sturm K, Lawson MA, Robinson DP, Smith R. Perfectionism across stages of recovery from eating disorders. *Int J Eat Disorder.* 2010; 43: 139–148.

Barrat E. Anxiety and impulsiveness: toward a neuropsychological model. In: C.D. Spielberger, *Anxiety: current trends in theory and research.* New York: Academic Press; 1972.

Bhaskaram C, Reddy V. Cell mediated immunity in protein-calorie malnutrition. *J Trop Pediatr Environ Child Health.* 1974; 20(6):284-6.

Baumann A, Heitmann S, Bubendorff V, Himmerich H. Laboratory changes in anorexia nervosa. *Praxis (Bern 1994).* 2010; 99(11):661-7.

Bearman S, Presnell K, Martinez E, Stice E. The Skinny on Body Dissatisfaction: A Longitudinal Study of Adolescent Girls and Boys. *J Youth Adolesc* 2006; 35 (2): 217-29.

Beato-Fernández L, Rodríguez-Cano T, Belmonte-Llario A, Martínez-Delgado C. Risk factors for eating disorders in adolescents. A Spanish community-based longitudinal study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2004; 13(5):287-94.

Bechdolf A, Thompson A, Nelson B, Cotton S, Simmons MB, Amminger GP et al. Experience of trauma and conversion to psychosis in an ultra-high-risk (prodromal) group. *Acta Psychiatr Scand.* 2010; 121(5):377-84.

Beck AT. Reliability of psychiatric diagnoses, 1: a critique of systematic studies. *Am J Psych.* 1962; 119: 210–6.

Becker AE, Burwell RA, Gilman SE, Herzog DB, Hamburg P. Eating behaviours and attitudes following prolonged exposure to television among ethnic Fijian adolescent girls. *Br J Psychiatry*. 2002;180:509-14.

Becker AE, Keel P, Anderson-Fye EP, Thomas JJ. Genes and/or jeans?: Genetic and socio-cultural contributions to risk for eating disorders. *J Addict Dis*. 2004;23(3):81-103.

Becker DF, Grilo CM. Childhood maltreatment in women with binge-eating disorder: associations with psychiatric comorbidity, psychological functioning, and eating pathology. *Eat Weight Disord*. 2011; 16(2):e113-20.

Belin D, Mar AC, Dalley JW, Robbins TW, Everitt BJ. High impulsivity predicts the switch to compulsive cocaine-taking. *Science*. 2008; 320(5881):1352-5.

Bell, R.M. *Holy anorexia*. Chicago: University of Chicago Press; 1985.

Bélanger RE, Akre C, Kuntsche E, Gmel G, Suris JC. Adding tobacco to cannabis--its frequency and likely implications. *Nicotine Tob Res*. 2011;13(8):746-50.

Belleau EL, Phillips ML, Birmaher B, Axelson DA, Ladouceur CD. Aberrant executive attention in unaffected youth at familial risk for mood disorders. *J Affect Disord*. 2013; 147(1-3):397-400.

Bemporad JR. Self-starvation through the ages: reflections on the pre-history of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 1996; 19(3): 217-37.

Bemporad JR. Cultural and Historical aspects of eating disorders. *Theor Med*. 1997; 18:10.

Ben-Dor DH, Laufer N, Apter A, Frisch A, Weizman A. Heritability, genetics and association findings in anorexia nervosa. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2002;39(4):262-70.

Ben Othmen L, Mechri A, Fendri C, Bost M, Chazot G, Gaha L et al. Altered antioxidant defense system in clinically stable patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 32(1):155-9.

Benowitz NL, Dains KM, Dempsey D, Herrera B, Yu L, Jacob P 3rd. Urine nicotine metabolite concentrations in relation to plasma cotinine during low-level nicotine exposure. *Nicotine Tob Res*. 2009;11(8):954-60.

- Berenbaum H. Peculiarity and reported childhood maltreatment. *Psychiatry*. 1999; 62(1):21–35.
- Berg D, Youdim MB, Riederer P. Redox imbalance. *Cell Tissue Res*. 2004; 318(1):201–13.
- Bergh C, Södersten P. Anorexia nervosa: rediscovery of a disorder. *Lancet*. 1998; 9; 351(9113):1427–9.
- Berkman ND, Bulik CM, Brownley KA, Lohr KN, Sedway JA, Rooks A, et al. Management of eating disorders. Rockville, MD (US): Agency for Healthcare Research and Quality; 2006. Informe núm. 135.
- Berkowitz FE. Infections in children with severe protein-energy malnutrition. *Pediatr Infect Dis J*. 1992; 11(9):750–9.
- Berner LA, Arigo D, Mayer LE, Sarwer DB, Lowe MR. Examination of central body fat deposition as a risk factor for loss-of-control eating. *Am J Clin Nutr*. 2015 Sep 9.pii: ajcn107128.
- Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, Foote J, Lovejoy M, Wenzel K et al. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *Am J Psychiatry*. 1994; 151(8): 1132–6.
- Berrios GE. Historia de los síntomas de los trastornos mentales. La psicopatología descriptiva desde el siglo XIX. 1ª Ed. 2008. México D.F.
- Bertone-Johnson ER, Whitcomb BW, Missmer SA, Karlson EW, Rich-Edwards JW. Inflammation and early-life abuse in women. *Am J Prev Med*. 2012;43(6):611–20.
- Best JR, Miller PH. A developmental perspective on executive function. *Child Dev*. 2010; 81(6): 1641–60.
- La Biblia Católica para Jóvenes. 1ª ed. Estella: Editorial Verbo Divino; 2007. 1 Samuel 1: 5–20.
- Biederman J, Herzog DB, Rivinus TM, Harper GP, Ferber RA, Rosenbaum JF, et al. Amitriptyline in the treatment of anorexia nervosa: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 1985; 5(1):10–6.

Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M, Rohleder N, Humpert PM, Petrov D et al. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100(4):1920-5.

Bifulco A, Brown GW, Adler Z. Early sexual abuse and clinical depression in adult life. *Br J Psychiatry*. 1991; 159:115-22.

Bitanhirwe BK, Woo TU. Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011; 35(3):878-93.

Bizeul C, Sadowsky N, Rigaud D. The prognostic value of initial EDI scores in anorexia nervosa patients: a prospective follow-up study of 5–10 years. *Eur Psychiatry*. 2001; 16:232–238.

Blankaart, S. A physical dictionary in which all the terms relating either to anatomy, chirurgery, pharmacy, or chymistry are very accurately explain'd. London: Printed by J.D. and are to be sold by Samuel Crouch in Popes-head-Alley, and John Gellibrand at the Golden-Ball in St. Paul's Church-yard; 1684.

Blinder BJ. Eating disorders in psychiatric illness. *Clin Appl Nutr* 1991; 1(5):68–80.

Blinder BJ, Cumella EJ, Sanathara VA. Psychiatric comorbidities of female inpatients with eating disorders. *Psychosom Med*. 2006; 68(3):454-62.

Bloks H, Spinhoven P, Callewaert I, Willemse-Koning C, Turksma A. Changes in coping styles and recovery after inpatient treatment for severe eating disorders. *Eur Eat Disord Rev*. 2001; 9: 397–415.

Bluher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009.117; 241–250.

Bluthé RM, Dantzer R, Kelley KW. Central mediation of the effects of interleukin-1 on social exploration and body weight in mice. *Psychoneuroendocrinology*. 1997; 22(1):1-11.

Boone KB, Victor TL, Wen J, Razani J, Pontón M. The association between neuropsychological scores and ethnicity, language, and acculturation variables in a large patient population. *Arch Clin Neuropsychol*. 2007;22(3):355-65.

Booth CL, Rose-Krasnor L, McKinnon J. Predicting social adjustment in middle childhood: The role of preschool attachment security and maternal style. *Social Development*. 1994; 3:189–204.

Boraska V, Franklin CS, Floyd JA, Thornton LM, Huckins LM, Southam L. A genome-wide association study of anorexia nervosa. *Mol Psychiatry*. 2014; 19(10):1085-94.

Borkowski JG, Benton AL, Spreen O. Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia*. 1967; 5: 135-40.

Bornstein RF. A meta-analysis of the dependency-eating disorders relationship: Strength, specificity, and temporal stability. *J Psychopathol Behav Assess* 2001; 23: 151-62.

Bouhuys AL, Flentge F, Oldehinkel AJ, van den Berg MD. Potential psychosocial mechanisms linking depression to immune function in elderly subjects. *Psychiatry Res*. 2004; 127(3): 237-45.

Bousoño Garda M, González Garda-Portilla P, Bobes Garda J. *Psicobiología de la Bulimia Nerviosa*. Barcelona: La. D. Esteve; 1994.

Boyar RM, Hellman LD, Roffwarg H, et al. Cortisol secretion and metabolism in anorexia nervosa. *N Engl J Med*. 1977; 296(4):190–3.

Brambilla F, Bellodi L, Brunetta M, Perna G. Plasma concentrations of interleukin-1 beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in anorexia and bulimia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*. 1998; 23(5):439-47.

Brambilla F. Social Stress in Anorexia Nervosa. A review of immunoendocrine relationships. *Physiol Behav*. 2001; 73 (3): 365–369.

Bremner JD, Randall P, Scott TM, Capelli S, Delaney R, McCarthy G et al. Deficits in short-term memory in adult survivors of childhood abuse. *Psychiatry Res*. 1995;59(1-2):97-107.

Brewerton TD, Rance SJ, Dansky BS, O'Neil PM, Kilpatrick DG. A comparison of women with child-adolescent versus adult onset binge eating: results from the National Women's Study. *Int J Eat Disord*. 2014; 47(7):836-43.

Briere J, Woo R, McRae B, Foltz J, Sitzman R. Lifetime victimization history, demographics, and clinical status in female psychiatric emergency room patients. *J Nerv Ment Dis.* 1997;185(2):95-101.

De Brito SA, Viding E, Sebastian CL, Kelly PA, Mechelli A, Maris H et al. Reduced orbitofrontal and temporal grey matter in a community sample of maltreated children. *J Child Psychol Psychiatry.* 2013;54(1):105-12.

Brooks SJ, Barker GJ, O'Daly OG, Brammer M, Williams SC, Benedict C et al. Restraint of appetite and reduced regional brain volumes in anorexia nervosa: a voxel-based morphometric study. *BMC Psychiatry.* 2011; 17; 11:179.

Brown AJ, Parman KM, Rudat DA, Craighead LW. Disordered eating, perfectionism, and food rules. *Eat Behav.* 2012; 13:347–353.

Brown J, Cohen P, Johnson JG, Smailes EM. Childhood abuse and neglect: specificity of effects on adolescent and young adult depression and suicidality. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1999; 38(12):1490-6.

Brownel KD, Fairburn CH. Eating disorders and obesity. A comprehensive handbook. New York: The Guilford Press; 1995: 141-150.

Bruch H. Eating Disorders: obesity, anorexia nervosa, and the person within, New York, Basic Books; 1973.

Bruch H. The golden Cage. Cambridge. MA: Harvard University Press; 1978.

Bühren K, Schwarte R, Fluck F, Timmesfeld N, Krei M, Egberts K et al. Comorbid Psychiatric Disorders in Female Adolescents with First-Onset Anorexia Nervosa. *Eur. Eat. Disorders Rev.* 22 (2014) 39–44.

Bulik CM, Sullivan PF, Fear J, Pickering A. Predictors of the development of bulimia nervosa in women with anorexia nervosa. *J Nerv Ment Dis.* 1997;185(11):704-7.

Bulik CM. Exploring the gene-environment nexus in eating disorders. *J Psychiatry Neurosci.* 2005; 30(5):335-9.

Bulik CM, Reba L, Siega-Riz AM, Reichborn-Kjennerud T. Anorexia nervosa: definition, epidemiology, and cycle of risk. *Int J Eat Disord.* 2005; 37 Suppl:S2-9; discussion S20-1.

Bulik CM, Sullivan PF, Tozzi F, Furberg H, Lichtenstein P, Pedersen NL. Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(3):305-12.

Burkert NT, Koschutnig K, Ebner F, Freidl W. Structural hippocampal alterations, perceived stress, and coping deficiencies in patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2015 Apr 10. doi: 10.1002/eat.22397. [Epub ahead of print]

Buschke H. Selective reminding for analysis of memory and learning. *J Verb Learn Verb Behav.* 1973; 12: 543-50.

Buss AH, Durkee A. An inventory for assessing different kinds of hostility. *J Consult Psychol.* 1957; 21(4):343-9.

Byford S, Barrett B, Roberts C, Clark A, Edwards V, Smethurst N et al. Economic evaluation of a randomised controlled trial for anorexia nervosa in adolescents. *Br J Psychiatry.* 2007;191:436-40.

Cafri G, Yamamiya Y, Brannick M, Thompson J K. The influence of sociocultural factors on body image: A meta analysis. *Clin Psychol-Sci Pr.* 2005; 12(4): 421-433.

Cai J, Jones DP. Superoxide in apoptosis. Mitochondrial generation triggered by cytochrome c loss. *J Biol Chem.* 1998; 273(19):11401-4.

Calero-Elvira A, Krug I, Davis K, López C, Fernández-Aranda F, Treasure J. Meta-analysis on drugs in people with eating disorders. *Eur Eat Disord Rev.* 2009; 17(4):243-59.

Camp DE, Klesges RC, Relyea G. The Relationship between Body-Weight Concerns and Adolescent Smoking. *Health Psychology.* 1993; 12(1):24-32.

Canetti L, Kanyas K, Lerer B, Latzer Y, Bachar E. Anorexia nervosa and parental bonding: the contribution of parent-grandparent relationships to eating disorder psychopathology. *J Clin Psychol.* 2008;64(6):703-16.

- Capuron L, Miller AH. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha. *Biol Psychiatry*. 2004; 56(11):819-24.
- Carlat, DJ, Camargo, CA. Review of bulimia nervosa in males. *Am J Psych*. 1991; 148: 831-843.
- Carli V, Mandelli L, Zaninotto L, Alberti S, Roy A, Serretti A et al. Trait-aggressiveness and impulsivity: role of psychological resilience and childhood trauma in a sample of male prisoners. *Nord J Psychiatry*. 2014; 68(1):8-17.
- Carlson EB, Smith SR, Palmieri PA, Dalenberg C, Ruzek JI, Kimerling R et al. Development and validation of a brief self-report measure of trauma exposure: the Trauma History Screen. *Psychol Assess*. 2011; 23(2):463-77.
- Carrion VG, Weems CF, Watson C, Eliez S, Menon V, Reiss AL. Converging evidence for abnormalities of the prefrontal cortex and evaluation of midsagittal structures in pediatric posttraumatic stress disorder: an MRI study. *Psychiatry Res*. 2009; 172(3):226-34.
- Carver CS, Scheier MF, Weintraub JK. Assessing coping strategies: a theoretically based approach. *J Pers Soc Psychol*. 1989; 56(2):267-83.
- Casiero D, Frishman WH. Cardiovascular complications of eating disorders. *Cardiol Rev*. 2006; 14(5):227-31.
- Cassin SE, von Ranson KM. Personality and eating disorders: a decade in review. *Clin Psychol Rev*. 2005; 25:895–916.
- Castro Dono C. Etiología Biológica de la Anorexia Nerviosa. *Rev Asoc Gall Psiquiatr Neuroc* 1998; 1(2): 24-7.
- Castro-Fornieles J, Bargalló N, Lázaro L, Andrés S, Falcon C, Plana MT et al. A cross-sectional and follow-up voxel-based morphometric MRI study in adolescent anorexia nervosa. *J Psychiatr Res*. 2009; 43(3):331-40.
- Cavallo DA, Smith AE, Schepis TS, Desai R, Potenza MN, Krishnan-Sarin S. Smoking expectancies, weight concerns, and dietary behaviors in adolescence. *Pediatrics*. 2010; 126(1):e66-72.

Cavedini, P., Bassi, T., Ubbiali, A., Casolari, A., Giordani, S., Zorzi, C. et al. Neuropsychological investigation of decision-making in anorexia nervosa. *Psychiatry Res.* 2004; 127(3): 259 - 266.

Chadda R, Malhotra S, Asad AG, Bambery P. Socio-cultural factors in anorexia nervosa. *Indian J Psychiatry.* 1987; 29(2): 107-11.

Cheasty M, Clare AW, Collins C. Relation between sexual abuse in childhood and adult depression: case-control study. *BMJ.* 1998; 316(7126): 198-201.

Chen LP, Murad MH, Paras ML, Colbenson KM, Sattler AL, Goranson EN et al. Sexual abuse and lifetime diagnosis of psychiatric disorders: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85(7): 618-29.

Cicchetti D, Rogosch FA, Gunnar MR, Toth SL. The differential impacts of early physical and sexual abuse and internalizing problems on daytime cortisol rhythm in school-aged children. *Child Dev.* 2010; 81(1): 252-69.

Chinchilla, A. Guía teórico práctica de los trastornos de la conducta alimentaria: Anorexia y bulimia nerviosa. Barcelona: Ed. Masson; 1995.

Chinchilla, A. Eating Behaviour Disorders. In: Juan J. López-Ibor, Carmen Leal, Carlos Carbonell. *Images of Spanish Psychiatry.* 1ª ed. Barcelona: Editorial Glosa; 2004. P 407-421.

Chipley WS. Report of W.S. Chipley, Medical Superintendent of the Eastern Lunatic Asylum: A Valuable Document, Showing the Interest the Insane Have in Politics. 1862.

Cicchetti, D.; Carlson, V. *Child Maltreatment: Theory and Research on the Causes and Consequences of Child Abuse and Neglect.* New York: Cambridge University Press; 1989.

Claes L, Vandereycken W, Luyten P, Soenens B, Pieters G, Vertommen H. Personality prototypes in eating disorders based on the Big Five model. *J Pers Disord.* 2006; 20:401–416.

Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry.* 1993; 50(12):975-90.

Coker AL, Smith PH, Thompson MP, McKeown RE, Bethea L, Davis KE. Social support protects against the negative effects of partner violence on mental health. *J Womens Health Gend Based Med*. 2002;11(5):465-76.

Collings SJ. The long-term effects of contact and noncontact forms of child sexual abuse in a sample of university men. *Child Abuse Negl*. 1995; 19(1):1-6.

Combs JL, Pearson CM, Zapolski TC, Smith GT. Preadolescent disordered eating predicts subsequent eating dysfunction. *J Pediatr Psychol*. 2013; 38(1):41-9.

Connors ME, Morse W. Sexual abuse and eating disorders: a review. *Int J Eat Disord*. 1993; 13(1):1-11.

Conte JR, Schuerman JR. Factors associated with an increased impact of child sexual abuse. *Child Abuse Negl*. 1987; 11(2):201-11.

Cooper PJ, Taylor MJ, Cooper Z, Fairburn CG. The development and validation of the Body Shape Questionnaire. *Int J Eat Disord*. 1987; 6(4): 485-94.

Copeland AL, Martin PD, Geiselman PJ, Rash CJ, Kendzor DE. Predictors of pretreatment attrition from smoking cessation among pre- and postmenopausal, weight-concerned women. *Eat Behav*. 2006; 7(3):243-51.

Corcos M, Guilbaud O, Paterniti S, Moussa M, Chambry J, Chaouat G et al. Involvement of cytokines in eating disorders: a critical review of the human literature. *Psychoneuroendocrinology*. 2003; 28(3):229-49.

Corstorphine E, Waller G, Lawson R, Ganis C. Trauma and multi-impulsivity in the eating disorders. *Eat Behav*. 2007; 8(1):23-30.

Cotrufo P, Cella S, Cremato F, Labella AG. Eating disorder attitude and abnormal eating behaviours in a sample of 11-13-year-old school children: the role of pubertal body transformation. *Eat Weight Disord*. 2007; 12(4):154-60.

Courbasson C, Nishikawa Y, Dixon L. Outcome of dialectical behaviour therapy for concurrent eating and substance use disorders. *Clin Psychol Psychother*. 2012; 19(5):434-49.

Courty A, Godart N, Lalanne C, Berthoz S. Alexithymia, a compounding factor for eating and social avoidance symptoms in anorexia nervosa. *Compr Psychiatry*. 2015; 56: 217-28.

Cragolini AB, Caruso C, Lasaga M, Scimonelli TN. Alpha-MSH and gamma-MSH modulate early release of hypothalamic PGE2 and NO induced by IL-1beta differently. *Neurosci Lett*. 2006; 409(3): 168-72.

Crespo M, Cruzado JA. La evaluación del afrontamiento: adaptación española del cuestionario COPE con muestra de estudiantes universitarios. *Análisis y Modificación de Conducta*. 1997; 23: 797-830.

Crisp AH. Disturbances of neurotransmitter metabolism in anorexia nervosa. *Proc Nutr Soc*. 1978; 37: 201-209.

Cui H, Moore J, Ashimi SS, Mason BL, Drawbridge JN, Han S et al. Eating disorder predisposition is associated with ESRRA and HDAC4 mutations. *J Clin Invest*. 2013; 123(11):4706-13.

Cuomo C, Sarchiapone M, Giannantonio MD, Mancini M, Roy A. Aggression, impulsivity, personality traits, and childhood trauma of prisoners with substance abuse and addiction. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2008; 34(3):339-45.

Curran L, Schmidt U, Treasure J, Jick H. Time trends in eating disorder incidence. *Br J Psychiatry*. 2005; 186:132-5.

Dally P, Gómez J. *Anorexia nervosa*. London: Heinemann; 1979.

Danese A, Moffitt TE, Pariante CM, Ambler A, Poulton R, Caspi A. Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65(4):409-15.

Danner M, Kasl SV, Abramson JL, Vaccarino V. Association between depression and elevated C-reactive protein. *Psychosom Med*. 2003; 65(3):347-56.

Danner UN, Sanders N, Smeets PA, van Meer F, Adan RA, Hoek HW et al. Neuropsychological weaknesses in anorexia nervosa: set-shifting, central coherence, and decision making in currently ill and recovered women. *Int J Eat Disord*. 2012; 45(5):685-94.

Dantzer R, Wollman EE, Vitkovic L, Yirmiya R. Cytokines, stress, and depression. Conclusions and perspectives. *Adv Exp Med Biol.* 1999a; 461: 317-29.

Dantzer R, Aubert A, Bluthé RM, Gheusi G, Cremona S, Layé S. Mechanisms of the behavioural effects of cytokines. *Adv Exp Med Biol.* 1999b;461:83-105.

Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(1):46-56.

Danziger Y, Mukamel M, Zeharia A, Dinari G, Mimouni M. Stunting of growth in anorexia nervosa during the prepubertal and pubertal period. *Isr J Med Sci.* 1994;30(8):581-4.

Dascombe MJ, Rothwell NJ, Sagay BO, Stock MJ. Pyrogenic and thermogenic effects of interleukin 1 beta in the rat. *Am J Physiol.* 1989;256(1 Pt 1):E7-11.

Datar A, Sturm R, Magnabosco JL. Childhood overweight and academic performance: national study of kindergartners and first-graders. *Obes Res.* 2004;12(1):58-68.

Datar A, Sturm R. Childhood overweight and elementary school outcomes. *Int J Obes (Lond).* 2006;30(9):1449-60.

Davidson JRT, Hughes D, Blazer DG. Traumatic experiences in psychiatric inpatients. *J Trauma Stress.* 1990; 3: 459-75.

Davies KJ. Oxidative stress: the paradox of aerobic life. *Biochem Soc Symp.* 1995;61:1-31.

Davies MG. Parental distress and ability to cope following disclosure of extra-familial sexual abuse. *Child Abuse Negl.* 1995;19(4):399-408.

Deak T, Bellamy C, D'Agostino LG. Exposure to forced swim stress does not alter central production of IL-1. *Brain Res.* 2003;972(1-2):53-63.

De Bolle M, De Clercq B, Pham-Scottez A, Mels S, Rolland JP, Guelfi JD et al. Personality pathology comorbidity in adult females with eating disorders. *J Health Psychol.* 2011;16(2):303-13.

Debois FS. Compulsion neurosis with cachexia. *Am J Psych.* 1949; 106:107-115.

Deep AL, Lilenfeld LR, Plotnicov KH, Pollice C, Kaye WH. Sexual abuse in eating disorder subtypes and control women: the role of comorbid substance dependence in bulimia nervosa. *Int J Eat Disord*. 1999;25(1):1-10.

Deinzer R, Granrath N, Stuhl H, Twork L. Acute stress effects on local IL-1 β responses to pathogens in a human in vivo model. *Brain Behav Immun*. 2004; 18(5):458-67.

De Loera-Rodriguez CO, Delgado-Rizo V, Alvarado-Navarro A, Agraz-Cibrian JM, Segura-Ortega JE, Fafutis-Morris M. Over-expression of TLR4-CD14, pro-inflammatory cytokines, metabolic markers and NEFAs in obese non-diabetic Mexicans. *J Inflamm (Lond)*. 2014; 11(1): 39.

Delvenne V, Lotstra F, Goldman S, Biver F, De Maertelaer V, Appelboom-Fondu J, et al. Brain hypometabolism of glucose in anorexia nervosa: a PET scan study. *Biol Psychiatry*. 1995; 3: 161-169.

Dhabhar FS, McEwen BS. Acute stress enhances while chronic stress suppresses cell-mediated immunity in vivo: a potential role for leukocyte trafficking. *Brain Behav Immun*. 1997; 11(4): 286-306.

Díaz-Marsá M, Carrasco Perera JL, Prieto López R, Sáiz Ruiz J. El papel de la personalidad en los trastornos de la conducta alimentaria. *Actas Esp Psiquiatría* 1999; 27: 43-50.

Díaz-Marsá M, Carrasco JL, Sáiz J. A study of temperament and personality in anorexia and bulimia nervosa. *J Personal Disord* 2000; 14:352-9.

Díaz-Marsá M, Carrasco JL, Basurte E, Pastrana JI, Sáiz-Ruiz J, López-Ibor JJ. Findings with 0.25 mg dexamethasone suppression test in eating disorders: association with childhood trauma. *CNS Spectr*. 2007;12(9):675-80.

Díaz-Marsá M, Carrasco JL, Basurte E, Sáiz J, López-Ibor JJ, Hollander E. Enhanced cortisol suppression in eating disorders with impulsive personality features. *Psychiatry Res*. 2008; 158(1): 93-7.

Díaz-Marsá M1, Carrasco JL, de Anta L, Molina R, Sáiz J, Cesar J et al. Psychobiology of borderline personality traits related to subtypes of eating disorders: a study of platelet MAO activity. *Psychiatry Res.* 2011; 30;190(2-3):287-90.

Digby GJ, Noetzel MJ, Bubser M, Utley TJ, Walker AG, Byun NE et al. Novel allosteric agonists of M1 muscarinic acetylcholine receptors induce brain region-specific responses that correspond with behavioral effects in animal models. *J Neurosci.* 2012;32(25):8532-44.

Dobbin JP, Harth M, McCain GA, Martin RA, Cousin K. Cytokine production and lymphocyte transformation during stress. *Brain Behav Immun.* 1991;5(4):339-48.

Dodge, KA, Garber, J. Domains of emotion regulation. In: Garber, J.; Dodge, KA, editors. *Development of emotion regulation and dysregulation.* Cambridge: Cambridge University Press; 1991.

Doerr P, Fichter M, Pirke KM, et al. Relationship between weight gain and hypothalamic pituitary adrenal function in patients with anorexia nervosa. *J Steroid Biochem.* 1980; 13(5):529–37.

Dringen R. Metabolism and functions of glutathione in brain. *Prog. Neurobiol* 2000;62 (6):649–71.

Dringen R, Pawlowski PG, Hirrlinger J. Peroxide detoxification by brain cells. *J Neurosci Res.* 2005;79(1-2):157-65.

Dube SR, Anda RF, Whitfield CL, Brown DW, Felitti VJ, Dong M et al. Long-term consequences of childhood sexual abuse by gender of victim. *Am J Prev Med.* 2005;28(5):430-8.

Ducci F, Goldman D. The genetic basis of addictive disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 2012;35(2):495-519.

Duncan AE, Neuman RJ, Kramer J, Kuperman S, Hesselbrock V, Reich T, Bucholz KK. Are there subgroups of bulimia nervosa based on comorbid psychiatric disorders? *International Journal of Eating Disorders.* 2005; 37:19–25.

Duncan KC, DelDotto D. The role of olanzapine in the treatment of anorexia nervosa. *Ann Pharmacother.* 2007;41(1):111-5.

Dunn AJ, Berridge CW. Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress responses? *Brain Res Brain Res Rev.* 1990;15(2):71-100.

Dunn AJ, Wang J, Ando T. Effects of cytokines on cerebral neurotransmission. Comparison with the effects of stress. *Adv Exp Med Biol.* 1999;461:117-27.

Echeburúa E, Marañón I. Comorbilidad de las alteraciones de la conducta alimentaria con los trastornos de personalidad. *Psicol Conductual.* 2001; 9: 513 – 525.

Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress, cytokine patterns and susceptibility to disease. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 1999; 13(4): 583-95.

Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 2010; 375(9709): 132-40.

Emeric Sauval E, Polack E, Bello M, Guitelman A, Finkielman S, Nahmod V et al. Anorexia nerviosa y bulimia nerviosa un modelo para el estudio de las interacciones inmuno-endocrinas en respuesta al CRH humano. *Rev. Argent. Endocrinol. Metab.* 1989; 26, 73.

Engelmann C, Weih F, Haenold R. Role of nuclear factor kappa B in central nervous system regeneration. *Neural Regen Res.* 2014;9(7):707-11.

Ersche KD, Turton AJ, Pradhan S, Bullmore ET, Robbins TW. Drug addiction endophenotypes: impulsive versus sensation-seeking personality traits. *Biol Psychiatry.* 2010;68(8):770-3.

Espelage DL, Mazzeo SE, Sherman R, Thompson R. MCMI-II profiles of women with eating disorders: a cluster analytic investigation. *J Pers Disord.* 2002; 16:453–463.

Espinoza P, Penelo E, Raich RM. Disordered eating behaviors and body image in a longitudinal pilot study of adolescent girls: what happens 2 years later? *Body Image* 2010; 7 (1): 70-3.

Esquilin SC. Family response to the identification of extrafamilial child sexual abuse. *Psychother Priv Pract.* 1987;5:105–113.

Estévez M, Muros JJ, Torres B, Pradas F, Zurita F, Cepero M. Influence of body composition and acceptance of physical education classes on self-esteem of children aged 14-16 years from Alicante, Spain. *Nutr Hosp*. 2015;31(4):1519-24.

Evans DL, Staab JP, Petitto JM, Morrison MF, Szuba MP, Ward HE et al. Depression in the medical setting: biopsychological interactions and treatment considerations. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 4:40-55.

Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *Bioessays*. 2004;26(5):533-42.

Everill JT, Waller G. Reported sexual abuse and eating psychopathology: a review of the evidence for a causal link. *Int J Eat Disord*. 1995;18(1):1-11.

Evren C, Cinar O, Evren B, Ulku M, Karabulut V, Umut G. The mediator roles of trait anxiety, hostility, and impulsivity in the association between childhood trauma and dissociation in male substance-dependent inpatients. *Compr Psychiatry*. 2013;54(2):158-66.

Eysenck HJ. Dimensions of personality. London: Routledge and Keagan Paul, 1947.

Eysenck HJ. The biological basis of personality. Springfield: Charles, C. Thomas. 1967.

Eysenck HJ. Dimensions of personality: 16, 5 or 3? Criteria for a taxonomic paradigm. *Pers Individ Differ*. 1991; 12: 773-790.

Eysenck HJ, Eysenck SBG. EPQ. Cuestionario de personalidad para niños (EPQ-J) y Adultos (EPQ-A). Manual, 8ª Edición. TEA; 1997.

Fahy TA, Osacar A, Marks I. History of eating disorders in female patients with obsessive-compulsive disorder. *Int J Eating Dis* 1993; 14: 439-443.

Faienza MF, Francavilla R, Goffredo R, Ventura A, Marzano F, Panzarino G et al. Oxidative stress in obesity and metabolic syndrome in children and adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2012;78(3):158-64.

Fairburn CG, Kirk J, O'Connor M, Anastasiades P, Cooper PJ. Prognostic factors in bulimia nervosa. *Br J Clin Psychol*. 1987; 26 (3):223-4.

Fairburn CG, Welch SL, Doll HA, Davies BA, O'Connor ME. Risk factors for bulimia nervosa. A community-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(6):509-17.

Fairburn CG, Doll HA, Welch SL, Hay PJ, Davies BA, O'Connor ME. Risk factors for binge eating disorder: a community-based, case-control study. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(5):425-32.

Fairburn CG, Harrison PJ. Eating disorders. *Lancet*. 2003 Feb;361(9355):407-16.

Fairburn CG, Cooper Z, Doll HA, Davies BA. Identifying dieters who will develop an eating disorder: a prospective, population-based study. *Am J Psychiatry* 2005; 162 (12): 2249-55.

Fairburn C.G., Cooper Z., Waller D. "Complex cases" and comorbidity. In: Fairburn C.G., editor. *Cognitive behavior therapy and eating disorders*. New York: Guilford Press; 2008.

Fairweather-Schmidt K, Wade TD. The relationship between disordered eating and cigarette smoking among adult female twins. *Int J Eat Disord*. 2014 Nov 3. doi: 10.1002/eat.22363.

Fallah-Fini S, Rahmandad H, Huang TT, Bures RM, Glass TA. Modeling US adult obesity trends: a system dynamics model for estimating energy imbalance gap. *Am J Public Health*. 2014; 104(7):1230-9.

Faridhosseini F, Sadeghi R, Farid L, Pourgholami M. Celecoxib: a new augmentation strategy for depressive mood episodes. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Hum Psychopharmacol*. 2014;29(3):216-23.

Favaro A, Dalle Grave R, Santonastaso P. Impact of a history of physical and sexual abuse in eating disordered and asymptomatic subjects. *Acta Psychiatr Scand*. 1998;97(5):358-63.

Favaro A, Santonastaso P. Self-injurious behavior in anorexia nervosa. *J Nerv Ment Dis*. 2000; 188(8): 537-42.

Favaro A, Caregaro L, Tenconi E, Bosello R, Santonastaso P. Time trends in age at onset of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70(12): 1715-21.

Feighner JP, Robins E, Guze SB, Woodruff RA Jr, Winokur G, Munoz R. Diagnostic criteria for use in psychiatry research. *Arch Gen Psychiatry*. 1972; 26: 57-63.

Fendri C, Mechri A, Khiari G, Othman A, Kerkeni A, Gaha L. [Oxidative stress involvement in schizophrenia pathophysiology: a review]. *Encephale*. 2006;32(2 Pt 1):244-52.

Fernández-Jaén A, Fernández-Mayoralas DM, Calleja-Pérez B, Muñoz-Jareño N, López-Arribas S. Genomic endophenotypes of attention deficit hyperactivity disorder. *Rev Neurol*. 2012;54 Suppl 1:S81-7.

Fernie G, Peeters M, Gullo MJ, Christiansen P, Cole JC, Sumnall H et al. Multiple behavioural impulsivity tasks predict prospective alcohol involvement in adolescents. *Addiction*. 2013;108(11):1916-23.

Ferrarelli F. Endophenotypes and biological markers of schizophrenia: from biological signs of illness to novel treatment targets. *Curr Pharm Des*. 2013;19(36):6462-79.

Festinger L, Torrey J, Willerman B. Self-evaluation as a function of attraction to the group. *Hum Relat*. 1954; 7: 161-174.

Fineberg NA, Potenza MN, Chamberlain SR, Berlin HA, Menzies L, Bechara A et al. Probing compulsive and impulsive behaviors, from animal models to endophenotypes: a narrative review. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35(3): 591-604.

Finn SE, Hartman M, Leon GR, Lawson L. Eating disorders and sexual abuse: lack of confirmation for a clinical hypothesis. *Int J Eating Disord*. 1986;5:1051-1060.

Fisher M. The course and outcome of eating disorders in adults and in adolescents: a review. *Adolesc Med*. 2003;14(1):149-58.

Floyd RA, Hensley K, Jaffery F, Maitt L, Robinson K, Pye Q et al. Increased oxidative stress brought on by pro-inflammatory cytokines in neurodegenerative processes and the protective role of nitron-based free radical traps. *Life Sci*. 1999;65(18-19):1893-9.

Folsom V, Krahn D, Nairn K, Gold L, Demitrack MA, Silk VR. The impact of sexual and physical abuse on eating disordered and psychiatric symptoms: a comparison of eating disordered and psychiatric inpatients. *IntJEatingDisord*. 1993;13 (3):249-257.

Fond G, Hamdani N, Kapczinski F, Boukouaci W, Drancourt N, Dargel A et al. Effectiveness and tolerance of anti-inflammatory drugs' add-on therapy in major mental disorders: a systematic qualitative review. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;129(3):163-79.

Ford DE, Erlinger TP. Depression and C-reactive protein in US adults: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2004;164(9):1010-4.

Ford G, Waller G, Mountford V. Invalidating childhood environments and core beliefs in women with eating disorders. *Eur Eat Disord Rev*. 2011;19(4):316-21.

Forman EM, Hoffman KL, McGrath KB, Herbert JD, Brandsma LL, Lowe MR. A comparison of acceptance- and control-based strategies for coping with food cravings: an analog study. *Behav Res Ther*. 2007;45(10):2372-86.

Fornari V, Dancyger IF. Psychosexual development and eating disorders. *Adolesc Med*. 2003;14(1):61-75.

Fossati A, Gratz KL, Borroni S, Maffei C, Somma A, Carlotta D. The relationship between childhood history of ADHD symptoms and DSM-IV borderline personality disorder features among personality disordered outpatients: the moderating role of gender and the mediating roles of emotion dysregulation and impulsivity. *Compr Psychiatry*. 2015;56:121-7.

Fosse GK, Holen A. Childhood maltreatment in adult female psychiatric outpatients with eating disorders. *Eat Behav*. 2006;7(4):404-9.

Frangou S. Snipping at the Endophenotypic Space. *Am J Psychiatry*. 2013; 170(11): 1223-5.

Frayling TM. Genome-wide association studies: the good, the bad and the ugly. *Clin Med*. 2014; 14(4):428-31.

French S, Perry C, Leon G, Fulkerson J. Weight concerns, dieting behavior, and smoking initiation among adolescents: a prospective study. *American Journal of Public Health*. 1994; 84:1818-20.

Freud S. Obras Completas, Ordenamiento, comentarios y notas de James Strachey, Amorrortu editores, octava reimpresión, 2005, Vol. 3, p. 212-213.

Frodl T, Carballedo A, Hughes MM, Saleh K, Fagan A, Skokauskas N et al. Reduced expression of glucocorticoid-inducible genes GILZ and SGK-1: high IL-6 levels are associated with reduced hippocampal volumes in major depressive disorder. *Transl Psychiatry*. 2012;2:e88.

Fujioka R, Nii T, Iwaki A, Shibata A, Ito I, Kitaichi K et al. Comprehensive behavioral study of mGluR3 knockout mice: implication in schizophrenia related endophenotypes. *Mol Brain*. 2014;7:31.

Gądek-Michalska A, Tadeusz J, Rachwalska P, Bugajski J. Cytokines, prostaglandins and nitric oxide in the regulation of stress-response systems. *Pharmacol Rep*. 2013;65(6):1655-62.

Galic S, Sachithanandan N, Kay TW, Steinberg GR. Suppressor of cytokine signalling (SOCS) proteins as guardians of inflammatory responses critical for regulating insulin sensitivity. *Biochem J*. 2014 Jul 15; 461(2):177-88.

Gallowitsch-Puerta M, Tracey KJ. Immunologic role of the cholinergic anti-inflammatory pathway and the nicotinic acetylcholine alpha 7 receptor. *Ann N Y Acad Sci*. 2005; 1062: 209-19.

Gallowitsch-Puerta M, Pavlov VA. Neuro-immune interactions via the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Life Sci*. 2007; 80(24-25): 2325-9.

García-Bueno B, Caso JR, Leza JC. Stress as a neuroinflammatory condition in brain: damaging and protective mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008; 32(6): 1136-51.

García-Moll X, Kaski JC. Cardiopatía isquémica: marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 1999; 52: 990-1.003.

Gard MCE, Freeman CP. The dismantling of a myth: A Review of Eating Disorders and Socioeconomic Status. *Int J Eating Disorders*. 1996; 20 (1):1-12.

Garner DM, Garfinkel PE. Socio-cultural factors in the development of anorexia nervosa. *Psychol Med.* 1980;10(4):647-56.

Garner DM, Gerfinkel PE, Swartz D, Thompson M. Cultural expectations of thinnes in women. *Psychol Reports.* 1980; 47: 483-491.

Garner DM, Olmstead MP, Polivy J. Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory for anorexia nervosa and bulimia. *Int J Eat Disord.* 1983; 2(2): 15-34.

Garner DM, Fairburn CG. Relationship between anorexia nervosa and bulimia nervosa: Diagnostic implications. In: Garner DM, Garfinkel PE, editors. *Diagnostic issues in anorexia nervosa and bulimia nervosa.* New York: Brunner/Mazel; 2008. p. 56-79.

Garrusi B, Baneshi MR. Eating disorders and their associated risk factors among Iranian population - a community based study. *Glob J Health Sci.* 2012;5(1):193-202.

Garry PS, Ezra M, Rowland MJ, Westbrook J, Pattinson KT. The role of the nitric oxide pathway in brain injury and its treatment--from bench to bedside. *Exp Neurol.* 2015;263:235-43.

Gau SS, Huang WL. Rapid visual information processing as a cognitive endophenotype of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychol Med.* 2014;44(2):435-46.

Gaudiani JL, Sabel AL, Mehler PS. Low prealbumin is a significant predictor of medical complications in severe anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2014;47(2):148-56.

Gaudio S, Di Ciommo V. Prevalence of personality disorders and their clinical correlates in outpatients adolescents with anorexia nervosa. *Psychosom Med* 2011;73:769-74.

Gazzillo F, Lingiard V, Peloso A, Giordani S, Vesco S, Zanna V, et al. Personality subtypes in adolescents with anorexia nervosa. *Compr Psychiat.* 2013; 54: 702–712.

Gendall KA, Bulik CM, Sullivan PF, Joyce PR, McIntosh VV, Carter FA. Body weight in bulimia nervosa. *Eat Weight Disord.* 1999; 4(4):157–164.

Gerke CK, Mazzeo SE, Stern M, Palmberg AA, Evans RK, Wickham EP 3rd. The stress process and eating pathology among racially diverse adolescents seeking treatment for obesity. *J Pediatr Psychol*. 2013;38(7):785-93.

Gershon ES, Goldin LR: Clinical methods in psychiatric genetics, I: robustness of genetic marker investigative strategies. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 74:113–118.

Ghaderi A, Scott B. Coping in dieting and eating disorders: a population-based study. *J Nerv Ment Dis*. 2000;188(5):273-9.

Ghanizadeh A, Hedayati A. Augmentation of citalopram with aspirin for treating major depressive disorder, a double blind randomized placebo controlled clinical trial. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2014;13(2):108-11.

Gianini LM, White MA, Masheb RM. Eating pathology, emotion regulation, and emotional overeating in obese adults with Binge Eating Disorder. *Eat Behav*. 2013;14(3):309-13.

Gidron Y, Gilutz H, Berger R, Huleihel M. Molecular and cellular interface between behavior and acute coronary syndromes. *Cardiovasc Res*. 2002;56(1):15-21.

Giele JZ, Elder GH Jr. Life course research: Development of a field. In: Giele JZ, Elder GH Jr., editors. *Methods of life course research: Qualitative and quantitative approaches*. Thousand Oaks, CA: Sage; 1998. p. 5-27.

Gilbert R, Widom CS, Browne K, Fergusson D, Webb E, Janson S. Burden and consequences of child maltreatment in high-income countries. *Lancet*. 2009;373(9657):68-81.

Gill JM, Szanton S. Inflammation and traumatic stress: the society to cells resiliency model to support integrative interventions. *J Am Psychiatr Nurses Assoc*. 2011;17(6):404-16.

Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(3):243-51.

Glasner-Edwards S, Mooney LJ, Marinelli-Casey P, Ang A, Rawson R: Bulimia nervosa among methamphetamine dependent adults: association with outcomes 3 years after treatment. *Eat Disord* 2011, 19(3): 259-269.

- Glauert R, Rhodes G, Byrne S, Fink B, Grammer K. Body dissatisfaction and the effects of perceptual exposure on body norms and ideals. *Int J Eat Disord*. 2009;42(5):443-52.
- Gleaves DH, Eberenz KP. Sexual abuse histories among treatment-resistant bulimia nervosa patients. *Int J Eat Disord*. 1994;15(3):227-31.
- Godt K. Personality disorders in 545 patients with eating disorders. *Eur Eat Disord Rev* 2008;16:94-9.
- Goldner EM, Srikameswaran S, Schroeder ML, Livesley WJ, Birmingham CL. Dimensional assessment of personality pathology in patients with eating disorders. *Psychiatry Res*. 1999; 85: 151–9.
- González-Scarano F, Baltuch G. Microglia as mediators of inflammatory and degenerative diseases. *Annu Rev Neurosci*. 1999;22:219-40.
- Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):636-45.
- Gracie A, Freeman D, Green S, Garety PA, Kuipers E, Hardy A, et al. The association between traumatic experience, paranoia and hallucinations: a test of the predictions of psychological models. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116(4):280–289.
- Green BL. Trauma History Questionnaire (Self-report). In B.H. Stamm (Ed.), *Measurement of stress, trauma, and adaptation*. Lutherville, MD: Sidran Press; 1996.
- Green MW, Elliman NA, Wakeling A, Rogers PJ. Cognitive functioning, weight change and therapy in anorexia nervosa. *J Psychiatr Res*. 1996;30(5):401-10.
- Greenfield EA, Marks NF. Violence from parents in childhood and obesity in adulthood: using food in response to stress as a mediator of risk. *Soc Sci Med*. 2009;68(5):791-8.
- Gregorowski C, Seedat S, Jordaan GP. A clinical approach to the assessment and management of co-morbid eating disorders and substance use disorders. *BMC Psychiatry*. 2013;13:289.
- Grob, GN. Origins of DSM-I: a study in appearance and reality. *Am J Psych*. 1991; 148(4):421–31.

Groesz LM, Levine MP, Murnen SK. The effect of experimental presentation of thin media images on body satisfaction: a meta-analytic review. *Int J Eat Disord*. 2002;31(1):1-16.

Groleau P, Steiger H, Bruce K, Israel M, Sycz L, Ouellette AS et al. Childhood emotional abuse and eating symptoms in bulimic disorders: an examination of possible mediating variables. *Int J Eat Disord*. 2012; 45(3): 326-32.

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos de la Conducta Alimentaria. Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos de la Conducta Alimentaria. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM Núm. 2006/05-01.

Guillaume S, Van den Eynde F, Samarawickrema N, Broadbent H, Goodman-Smith E, Schmidt U. Classical Stroop effect in bulimia nervosa. *Eat Weight Disord*. 2012;17(3):e203-6.

Gull WW. Anorexia nervosa (apepsia hysterica, anorexia hysterica). 1868. *Obes Res*. 1997; 5(5):498-502.

Gull WW. Anorexia nervosa (apepsia hysterica, anorexia hysterica), *Transactions of the Clinical Society of London*, 1874, 7: 22-28.

Guy W, editor. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration; 1976.

Gwirtsman HE, Kaye WH, Curtis SR, et al. Energy intake and dietary macronutrient content in women with anorexia nervosa and volunteers. *J Am Diet Assoc*. 1989; 89(1):54-7.

Gyurko R, Siqueira CC, Caldon N, Gao L, Kantarci A, Van Dyke TE. Chronic hyperglycemia predisposes to exaggerated inflammatory response and leukocyte dysfunction in Akita mice. *J Immunol*. 2006;177(10):7250-6.

Haavet OR, Straand J, Saugstad OD, Grünfeld B. Illness and exposure to negative life experiences in adolescence: two sides of the same coin? A study of 15-year-olds in Oslo, Norway. *Acta Paediatr.* 2004;93(3):405-11.

Habermas T. In defense of weight phobia as the central organizing motive in anorexia nervosa: historical and cultural arguments for a culture-sensitive psychological conception. *Int J Eat Disord.* 1996; 19(4):317-34.

Habermas T. On the uses of history in psychiatry: diagnostic implications for anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2005; 38(2):167-82.

Hall RCW, Tice L, Beresford TP, Wooley B, Hall AK. Sexual abuse in patients with anorexia nervosa and bulimia. *Psychosomatics.* 1989; 30 (1):73-79.

Halmi KA. Anorexia Nervosa: Demographic and Clinical Features in 94 Cases. *Psychosom Med.* 1974;36(1):18-26.

Halmi KA, Eckert E, LaDu TJ, Cohen J. Anorexia nervosa. Treatment efficacy of cyproheptadine and amitriptyline. *Arch Gen Psychiatry.* 1986; 43(2):177-81.

Halmi K. Eating Disorders: Defining the phenotype and reinventing the treatment. *Am J Psych.* 1999; 156(11): 1673-5.

Halmi KA, Sunday SR, Klump KL, Strober M, Leckman JF, Fichter M et al. Obsessions and compulsions in anorexia nervosa subtypes. *Int J Eat Disord.* 2003; 33(3):308-19.

Hamel AE, Zaitsoff SL, Taylor A, Menna R, Le Grange D. Body-related social comparison and disordered eating among adolescent females with an eating disorder, depressive disorder, and healthy controls. *Nutrients.* 2012; 4(9):1260-72.

Hanson JL, Chung MK, Avants BB, Shirtcliff EA, Gee JC, Davidson RJ et al. Early stress is associated with alterations in the orbitofrontal cortex: a tensor-based morphometry investigation of brain structure and behavioral risk. *J Neurosci.* 2010; 30(22):7466-72.

Haroon E, Felger JC, Woolwine BJ, Chen X, Parekh S, Spivey JR et al. Age-related increases in basal ganglia glutamate are associated with TNF, reduced motivation and

decreased psychomotor speed during IFN-alpha treatment: Preliminary findings. *Brain Behav Immun*. 2014 pii: S0889-1591(14)00567-4.

Harris RT. Bulimarexia and related serious eating disorders with medical complications. *Ann Intern Med*. 1983; 99(6):800-7.

Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998; 173: 11–53.

Harvey JA, Robinson JD. Eating disorders in men: Current considerations. *J Clin Psychol*. 2003; 10: 297-306.

Haslam M, Arcelus J, Farrow C, Meyer C. Attitudes towards emotional expression mediate the relationship between childhood invalidation and adult eating concern. *Eur Eat Disord Rev*. 2012;20(6):510-4.

Hasler G, Northoff G. Discovering imaging endophenotypes for major depression. *Mol Psychiatry*. 2011; 16(6):604-19.

Hay PJ, Mond J, Nuttner P, Darby P. Eating disorder behaviors are increasing. Findings from two sequential community surveys in South Australia. *PloS One*. 2008; 3:e1541.

Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. Wisconsin Card Sorting Test Manual: Revised and expanded. Florida: Psychological Assessment Resources, Inc; 1993.

Hellerstein MK, Meydani SN, Meydani M, Wu K, Dinarello CA. Interleukin-1-induced anorexia in the rat. Influence of prostaglandins. *J Clin Invest*. 1989; 84(1):228-35.

Helverskov JL, Clausen L, Mors O, Frydenberg M, Thomsen PH, Rokkedal K. Trans-diagnostic outcome of eating disorders: A 30-month follow-up study of 629 patients. *Eur Eat Disord Rev*. 2010; 18: 453-463.

Henderson M, Freeman CP. A self-rating scale for bulimia. The 'BITE'. *Br J Psychiatry*. 1987;150:18-24.

Herder C, Schneitler S, Rathmann W, Haastert B, Schneitler H, Winkler H et al. Low-grade inflammation, obesity, and insulin resistance in adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(12): 4569-74.

Herman JL, Harvey MR. Adult memories of childhood trauma: a naturalistic clinical study. *J Trauma Stress*. 1997; 10(4):557-71.

Hernandes AS, Almeida SS. Postnatal protein malnutrition affects inhibitory avoidance and risk assessment behaviors in two models of anxiety in rats. *Nutr Neurosci*. 2003; 6(4):213-9.

Herpertz-Dahlmann B, Müller B, Herpertz S, Heussen N, Hebebrand J, Remschmidt H. Prospective 10-year follow-up in adolescent anorexia nervosa--course, outcome, psychiatric comorbidity, and psychosocial adaptation. *J Child Psychol Psychiatry*. 2001; 42(5):603-12.

Herzog DB, Staley JE, Carmody S, Robbins WM, van der Kolk BA. Childhood sexual abuse in anorexia nervosa and bulimia nervosa: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993; 32(5):962-6.

Hewitt PL, Flett GL. Perfectionism in the self and social contexts: conceptualization, assessment, and association with psychopathology. *J Pers Soc Psychol*. 1991; 60(3):456-70.

Higgins DJ, McCabe MP. The relationship of child sexual abuse and family violence to adult adjustment: Toward an integrated risk-sequelae model. *J Sex Res*. 1994; 31(4):255-266.

Hill SY. Neural plasticity, human genetics, and risk for alcohol dependence. *Int Rev Neurobiol*. 2010; 91: 53-94.

Hipocrates, Aforismos y Sentencias, II: 04; puede tenerse acceso al texto completo en http://www.edu.mec.gub.uy/biblioteca_digital/libros/h/Hipocrates%20Aforismos%20y%20Sentencias.pdf, fecha último acceso: 03-10-2014.

Hjern A, Lindberg L, Lindblad F. Outcome and prognostic factors for adolescent female in-patients with anorexia nervosa: 9- to 14-year follow-up. *Br J Psychiatry*. 2006; 189:428-32.

Hoek, HW. Review of the epidemiological studies of eating disorders. *Int Rev Psychiatr*. 1993; 5: 61-74.

Hoek HW, van Hoeken D. Review of the prevalence and incidence of eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2003; 34: 383–96.

Holland LA, Bodell LP, Keel PK. Psychological Factors Predict Eating Disorder Onset and Maintenance at 10-year Follow-up. *Eur Eat Disord Rev*. 2013; 21(5): 405–410.

Holliday J, Tchanturia K, Landau S, Collier D, Treasure J. Is impaired set-shifting an endophenotype of anorexia nervosa? *Am J Psychiatry*. 2005; 162(12):2269-75.

Holliday J, Landau S, Collier D, Treasure J. Do illness characteristics and familial risk differ between women with anorexia nervosa grouped on the basis of personality pathology? *Psychol Med*. 2006; 36: 529–538.

Horesh N, Apter A, Lepkifker E, Ratzoni G, Weizmann R, Tyano S. Life events and severe anorexia nervosa in adolescence. *Acta Psychiatr Scand*. 1995; 91:5–9.

Horesh N, Apter A, Ishai J, Danziger Y, Miculincer M, Stein D et al. Abnormal psychosocial situations and eating disorders in adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996; 35: 921–7.

Hranov LG, Marinova P, Stoyanova M, Pandova M, Hranov G. Bipolar disorder - from endophenotypes to treatment. *Psychiatr Danub*. 2013; 25(3):284-91.

Hudson JI, Pope HG Jr, Jonas JM, Yurgelun-Todd D. Family history study of anorexia nervosa and bulimia. *Br J Psychiatry*. 1983; 142:428-9.

Hudson JI, Hiripi E, Pope HG, Kessler RC. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry*. 2007; 61: 348-358.

Hudson JI, Coit CE, Lalonde JK, Pope HG Jr. By how much will the proposed new DSM-5 criteria increase the prevalence of binge eating disorder? *Int J Eat Disord*. 2012; 45: 139–141.

Hulme PA. Childhood sexual abuse, HPA axis regulation, and mental health: an integrative review. *West J Nurs Res*. 2011; 33(8):1069-97.

Hunt M. Borderline personality disorder across the lifespan. *J Women Aging*. 2007; 19(1-2):173-91.

- Hunter AL, Minnis H, Wilson P. Altered stress responses in children exposed to early adversity: a systematic review of salivary cortisol studies. *Stress*. 2011; 14(6):614-26.
- Huon GF, Brown LB. Bulimia: the emergence of a syndrome. *Aust N Z J Psychiatry*. 1984; 18(2):113-26.
- Imbert, F. (1840). *Traité théorique et pratique des maladies des femmes*. Paris: Germer-Baillière.
- Ivleva EI, Morris DW, Osuji J, Moates AF, Carmody TJ, Thaker GK et al. Cognitive endophenotypes of psychosis within dimension and diagnosis. *Psychiatry Res*. 2012;196(1):38-44.
- Jacobi C, Hayward C, de Zwaan M, Kraemer HC, Agras WS. Coming to terms with risk factors for eating disorders: application of risk terminology and suggestions for a general taxonomy. *Psychol Bull*. 2004; 130(1):19-65.
- Janet P. *Les obsessions et la psychasténie*. Paris: Alcan; 1903.
- Janet, P. *Les médications psychologiques* (Vol. 3), Paris: Félix Alcan; 1919. (Reprint: Société Pierre Janet, Paris, 1984). English edition: *Principles of Psychotherapy* (Vol. 2), Macmillan, New York. (Reprint: Arno Press, New York, 1976).
- Janssen I, Krabbendam L, Bak M, Hanssen M, Vollebergh W, de Graaf R et al. Childhood abuse as a risk factor for psychotic experiences. *Acta Psychiatr Scand*. 2004; 109(1): 38-45.
- Janzen BL, Kelly IW, Saklofske DH. Bulimic symptomatology and coping in a nonclinical sample. *Percept Mot Skills*. 1992; 75(2): 395-9.
- Jáuregui I, Santiago MJ, Estébanez S. Trastornos de la conducta alimentaria y la personalidad. Un estudio con el MCMI-II. *Aten Primaria*. 2009; 41(4):201-6.
- Javaras KN, Austin SB, Field AE. Season of birth and disordered eating in a population-based sample of young U.S. females. *Int J Eat Disord*. 2011; 44(7):630-8.
- Jeffery RW, Hennrikus DJ, Lando HA, Murray DM, Liu JW. Reconciling conflicting findings regarding postcessation weight concerns and success in smoking cessation. *Health Psychol*. 2000;19(3):242-6.

Jo YH, Talmage DA, Role LW. Nicotinic receptor-mediated effects on appetite and food intake. *J Neurobiol.* 2002; 53(4):618-32.

John U, Meyer C, Hapke U, Rumpf HJ, Schumann A. Nicotine dependence, quit attempts, and quitting among smokers in a regional population sample from a country with a high prevalence of tobacco smoking. *Prev Med.* 2004; 38(3):350–8.

Johnson JG, Cohen P, Kasen S, Brook JS. Childhood adversities associated with risk for eating disorders or weight problems during adolescence or early adulthood. *Am J Psychiatry.* 2002; 159(3):394-400.

Jones BP, Duncan CC, Brouwers P, Mirsky AF. Cognition in eating disorders. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1991; 13: 711-728.

Jones D, Fox M, Babigan H, et al. Epidemiology of anorexia nervosa in Monroe County, New York: 1960–1976. *Psychosom Med* 1980; 42:551.

Jordan J, Joyce PR, Carter FA, Horn J, McIntosh VV, Luty SE, Bulik CM. Specific and nonspecific comorbidity in anorexia nervosa. *Int J Eat Disorder.* 2008; 41:47–56.

Jumper SA. A meta-analysis of the relationship of child sexual abuse to adult psychological adjustment. *Child Abuse Negl.* 1995; 19(6):715-28.

Jupp B, Dalley JW. Behavioral endophenotypes of drug addiction: Etiological insights from neuroimaging studies. *Neuropharmacology.* 2014; 76 (Pt B):487-97.

Kahana RJ. Psychotherapy: models of the essential skill, in *The Teaching of Dynamic Psychiatry: A Reappraisal of the Goals and Techniques in the Teaching of Psychoanalytic Psychiatry.* Edited by Bibring GL. Madison, Conn, International Universities Press; 1968.

Kahl KG, Kruse N, Rieckmann P, Schmidt MH. Cytokine mRNA expression patterns in the disease course of female adolescents with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology.* 2004; 29(1):13-20.

Kahn RS, Sommer IE. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2015; 20(1):84-97.

Kanakam N, Raoult C, Collier D, Treasure J. Set shifting and central coherence as neurocognitive endophenotypes in eating disorders: a preliminary investigation in twins. *World J Biol Psychiatry*. 2013; 14(6):464-75.

Kandel ER. A New Intellectual Framework for Psychiatry. *Am J Psychiatry*. 1998; 155(4):457-69.

Kantanista A, Osiński W, Borowiec J, Tomczak M, Król-Zielińska M. Body image, BMI, and physical activity in girls and boys aged 14-16 years. *Body Image*. 2015; 1; 15:40-43.

Kaptoge S, Seshasai SR, Gao P, Freitag DF, Butterworth AS, Borglykke A et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(9):578-89.

Katsuura G, Gottschall PE, Dahl RR, Arimura A. Adrenocorticotropin release induced by intracerebroventricular injection of recombinant human interleukin-1 in rats: possible involvement of prostaglandin. *Endocrinology*. 1988; 122(5):1773-9.

Katzman DK, Christensen B, Young AR, Zipursky RB. Starving the brain: structural abnormalities and cognitive impairment in adolescent with anorexia nervosa. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2001; 6: 146- 152.

Kaye WH, Gendall, Kye C. The role of the central nervous system in the psychoneuroendocrine disturbances of anorexia and bulimia nervosa. *Psychiatr Clin North Am*. 1998; 21(2): 381-396.

Kaye WH, Fudge JL, Paulus M. New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nat Rev Neurosci*. 2009; 10(8):573-84.

Kebir O, Joobar R. Neuropsychological endophenotypes in attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of genetic association studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2011; 261(8):583-94.

Keel P, Klump K. Are eating disorders culture-bound syndromes? Implications for Conceptualizing their etiology. *Psychol Bull*. 2003; 129 (5): 752.

Keel PK, Forney KJ. Psychosocial risk factors for eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2013; 46(5):433-9.

Kelley SJ. Parental stress response to sexual abuse and ritualistic abuse of children in day-care centers. *Nurs Res.* 1990; 39(1):25-9.

Kelly PA, Viding E, Wallace GL, Schaer M, De Brito SA, Robustelli B et al. Cortical thickness, surface area, and gyrification abnormalities in children exposed to maltreatment: neural markers of vulnerability? *Biol Psychiatry.* 2013; 74(11):845-52.

Kendall-Tackett KA. Physiological correlates of childhood abuse: chronic hyperarousal in PTSD, depression, and irritable bowel syndrome. *Child Abuse Negl.* 2000; 24(6):799-810.

Kendler KS, Walters EE, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. The structure of the genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women. Phobia, generalized anxiety disorder, panic disorder, bulimia, major depression, and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry.* 1995; 52(5):374-83.

Kendler KS. Twin studies of psychiatric illness: an update. *Arch Gen Psychiatry.* 2001; 58(11):1005-14.

Kendler KS, Muñoz RA, Murphy G. The Development of the Feighner Criteria: A Historical Perspective. *Am J Psych.* 2010; 167:134-142.

Kendzor DE, Adams CE, Stewart DW, Baillie LE, Copeland AC. Cigarette smoking is associated with body shape concerns and bulimia symptoms among young adult females. *Eating Behaviors.* 2008; 10(1): 56-8.

Kent S, Bluthé RM, Kelley KW, Dantzer R. Sickness behavior as a new target for drug development. *Trends Pharmacol Sci.* 1992; 13(1):24-8.

Keski-Rahkonen A, Bulik CM, Neale BM, Rose RJ, Rissanen A, Kaprio J. Body dissatisfaction and drive for thinness in young adult twins. *Int J Eat Disord.* 2005; 37(3):188-99.

Keski-Rahkonen A, Hoek HW, Susser ES, Linna MS, Sihvola E, Raevuori A et al. Epidemiology and Course of Anorexia Nervosa in the Community. *Am J Psych.* 2007; 164 (8): 1259-65.

Kessler RC, Berglund PA, Chiu WT, Deitz AC, Hudson JI, Shahly V et al. The prevalence and correlates of binge eating disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Biol Psychiatry*. 2013; 73(9):904-14.

Killen JD, Taylor CB, Hayward C, Wilson DM, Haydel KF, Hammer LD, et al. Pursuit of thinness and onset of eating disorder symptoms in a community sample of adolescent girls: a three-year prospective analysis. *Int J Eat Disord*. 1994; 16:227–238.

Kingston K, Szmukler G, Andrewes D, Tress B, Desmond P. Neuropsychological and structural brain changes in anorexia nervosa before and after refeeding. *Psychol Med*. 1996; 26: 15-28.

Kinzl JF, Traweger C, Guenther V, Biebl W. Family background and sexual abuse associated with eating disorders. *Am J Psychiatry*. 1994; 151(8):1127-31.

Kisanga F, Nyström L, Hogan N, Emmelin M. Parents' experiences of reporting child sexual abuse in urban Tanzania. *J Child Sex Abus*. 2013; 22(5):481-98.

Kjaersdam Telléus G, Jepsen JR, Bentz M, Christiansen E, Jensen SO, Fagerlund B et al. Cognitive profile of children and adolescents with anorexia nervosa. *Eur Eat Disord Rev*. 2015;23(1):34-42.

de Kloet ER, Joëls M, Oitzl M, Sutanto W. Implication of brain corticosteroid receptor diversity for the adaptation syndrome concept. *Methods Achiev Exp Pathol*. 1991;14:104-32.

Klump KL, Miller KB, Keel PK, McGue M, Iacono WG. Genetic and environmental influences on anorexia nervosa syndromes in a population-based twin sample. *Psychol Med*. 2001; 31(4):737–740.

Klump KL, Wonderlich S, Lehoux P, Lilienfeld LR, Bulik CM. Does environment matter? A review of nonshared environment and eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2002; 31(2):118-35.

Klump KL, Keel PK, Sisk C, Burt SA. Preliminary evidence that estradiol moderates genetic influences on disordered eating attitudes and behaviors during puberty. *Psychol Med* 2010; 40(10): 1745-53.

Klump KL. Puberty as a critical risk period for eating disorders: a review of human and animal studies. *Horm Behav.* 2013; 64(2):399-410.

Kohen R, Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol Pathol.* 2002; 30(6):620-50.

Konat GW. H₂O₂-induced higher order chromatin degradation: a novel mechanism of oxidative genotoxicity. *J Biosci.* 2003; 28(1):57-60.

Kotler LA, Cohen P, Davies M, Pine DS, Walsh BT. Longitudinal relationships between childhood, adolescent, and adult eating disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40(12):1434-40.

Kovacs MA, Correa JB, Brandon TH. Smoking as alternative to eating among restrained eaters: effect of food prime on young adult female smokers. *Health Psychol.* 2014; 33(10):1174-84.

Krause M, Rodrigues-Krause J, O'Hagan C, De Vito G, Boreham C, Susta D et al. Differential nitric oxide levels in the blood and skeletal muscle of type 2 diabetic subjects may be consequence of adiposity: a preliminary study. *Metabolism.* 2012; 61(11):1528-37.

Kreek MJ, Nielsen DA, Butelman ER, LaForge KS. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nature Neurosci.* 2005; 8(11):1450-7.

Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry.* 2000; 157(5):683-94.

Krug I, Treasure J, Anderluh M, Bellodi L, Cellini E, di Bernardo M et al. Present and lifetime comorbidity of tobacco, alcohol and drug use in eating disorders: a European multicenter study. *Drug Alcohol Depend.* 2008; 97(1-2):169-79.

Krug I, Pinheiro AP, Bulik C, Jiménez-Murcia S, Granero R, Penelo E et al. Lifetime substance abuse, family history of alcohol abuse/dependence and novelty seeking in eating disorders: comparison study of eating disorder subgroups. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 63 (1): 82–7.

Kueper J, Beyth S, Liebergall M, Kaplan L, Schroeder JE. Evidence for the adverse effect of starvation on bone quality: a review of the literature. *Int J Endocrinol*. 2015; 2015:628740.

Kuh D, Hardy R. A life course approach to women's health: Does the past predict the present? In D. Kuh & R. Hardy (Eds.). *A life course approach to women's health*. Oxford: Oxford University Press; 2002.

Kuritárné IS. Childhood trauma in the etiology of borderline personality disorder. *Psychiatr Hung*. 2005; 20(4):256-70.

Lacey JH, Crisp AH. Hunger, food intake and weight: the impact of clomipramine on a refeeding anorexia nervosa population. *Postgrad Med J*. 1980;56 Suppl 1:79-85.

Lacey JH, Evans CDH. The impulsivist: a multi-impulsive personality disorder. *Brit J Addiction* 1986; 81(5): 715-723.

Lacey JH. Incest, incestuous fantasy & indecency. A clinical catchment area study of normal-weight bulimic women. *Br J Psychiatry*. 1990; 157:399-403.

Lacey JH. Inpatient treatment of multi-impulsive bulimia nervosa. En: Brownel KD, Fairburn CJ, editores. *Eating disorders and obesity*. Nueva York: Guilford, 1995; 361-369.

Lamborn SD, Mounts NS, Steinberg L, Dornbusch SM. Patterns of competence and adjustment among adolescents from authoritative, authoritarian, indulgent, and neglectful families. *Child Dev*. 1991;62(5):1049-65.

Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 22(4):370-9.

Lantzouni E, Frank GR, Golden NH, Shenker RI. Reversibility of growth stunting in early onset anorexia nervosa: a prospective study. *J Adolesc Health*. 2002; 31(2):162-5.

Larocca F. Gilles de la Tourette's (the movement disorder). The association with a case of anorexia nervosa in a boy. *Int J Eat Disord*. 1984; 3(3): 89-93.

Lasègue EC. On hysterical anorexia (a). 1873. *Obes Res*. 1997; 5(5):492-7.

Laudenslager M, Capitanio JP, Reite M. Possible effects of early separation experiences on subsequent immune function in adult macaque monkeys. *Am J Psychiatry*. 1985; 142(7):862-4.

Lavender JM, Wonderlich SA, Crosby RD, Engel SG, Mitchell JE, Crow SJ et al. Personality-Based Subtypes of Anorexia Nervosa: Examining Validity and Utility Using Baseline Clinical Variables and Ecological Momentary Assessment. *Behav Res Ther*. 2013; 51(8): 512–7.

Lawler M, Nixon E. Body dissatisfaction among adolescent boys and girls: the effects of body mass, peer appearance culture and internalization of appearance ideals. *J Youth Adolesc* 2011; 40 (1): 59-71.

Leibowitz S.F. Hypothalamic neurotransmitters in relation to normal and disturbed eating patterns. *Ann NY Acad Sci* 1987; 499: 137–143.

Leon GR, Fulkerson JA, Perry CL, Early-Zald MB. Prospective analysis of personality and behavioural vulnerabilities and gender influences in the later development of disordered eating. *J Abnorm Psychol*. 1995; 104:140–149.

Leventhal JM, Murphy JL, Asnes AG. Evaluations of child sexual abuse: recognition of overt and latent family concerns. *Child Abuse Negl*. 2010; 34(5):289-95.

Lewinsohn PM, Striegel-Moore RH, Seeley JR. Epidemiology and natural course of eating disorders in young women from adolescence to young adulthood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000; 39(10):1284-92.

Lewinsohn PM, Seeley JR, Moerk KC, Striegel-Moore RH. Gender differences in eating disorder symptoms in young adults. *Int J Eat Disord*. 2002;32(4):426-40.

Lewis DM, Cachelin FM. Body image, body dissatisfaction, and eating attitudes in midlife and elderly women. *Eat Disord*. 2001; 9(1):29-39.

Li T, Du J, Yu S, Jiang H, Fu Y, Wang D et al. Pathways to age of onset of heroin use: a structural model approach exploring the relationship of the COMT gene, impulsivity and childhood trauma. *PLoS One*. 2012; 7(11):e48735.

Licinio J, Wong ML. Pathways and mechanisms for cytokine signaling of the central nervous system. *J Clin Invest*. 1997; 100(12):2941-7.

Lilenfeld LR, Wonderlich S, Riso LP, Crosby R, Mitchell J. Eating disorders and personality: a methodological and empirical review. *Clin Psychol Rev.* 2006; 26: 299–320.

Lindfors C, Nilsson IA, Garcia-Roves PM, Zuberi AR, Karimi M, Donahue LR et al. Hypothalamic mitochondrial dysfunction associated with anorexia in the anx/anx mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108(44): 18108-13.

Linehan M. Manual de tratamiento de los Trastornos de Personalidad Límite. Barcelona: Paidós Ibérica; 2003.

Lochner C, Seedat S, Hemmings SM, Kinnear CJ, Corfield VA, Niehaus DJ et al. Dissociative experiences in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania: clinical and genetic findings. *Compr Psychiatry.* 2004; 45(5):384-91.

Lopez, C. A., Tchanturia, K., Stahl, D. y Treasure, J. Central coherence in women with bulimia nervosa. *Int J Eat Disorder.* 2008; 41(4), 340–347.

López Ibor JJ, López-Ibor JJ. El cuerpo y la corporalidad. 1ª ed. Madrid: Editorial Gredos; 1974.

Loranger AW, Sartorius N, Andreoli A, et al. The International Personality Disorder Examination. *Arch Gen Psychiatry.* 1994; 51:215–224.

Löwe B, Zipfel S, Buchholz C, Dupont Y, Reas DL, Herzog W. Long-term outcome of anorexia nervosa in a prospective 21-year follow-up study. *Psychol Med.* 2001;31(5):881-90.

Lu HY, Hou HY. Testing a model of the predictors and consequences of body dissatisfaction. *Body Image.* 2009; 6(1):19-23.

Lu S, Peng H, Wang L, Vasish S, Zhang Y, Gao W et al. Elevated specific peripheral cytokines found in major depressive disorder patients with childhood trauma exposure: a cytokine antibody array analysis. *Compr Psychiatry.* 2013; 54(7):953-61.

Lucas A, Cobelens PM, Kavelaars A, Heijnen CJ, Holtmann G, Haag S et al. Disturbed in vitro adrenergic modulation of cytokine production in inflammatory bowel diseases in remission. *J Neuroimmunol.* 2007; 182(1-2):195-203.

Lucas AR, Beard CM, O'Fallon WM, Kurland LT. Fifty year trends in the incidence of anorexia nervosa in Rochester, Minnesota: a population-based study. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 917–22.

Lucas SM, Rothwell NJ, Gibson RM. The role of inflammation in CNS injury and disease. *Br J Pharmacol*. 2006; 147 Suppl 1:S232-40.

Lysaker PH, Meyer PS, Evans JD, Clements CA, Marks KA. Childhood sexual trauma and psychosocial functioning in adults with schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2001; 52(11): 1485-8.

MacDowell KS, Díaz-Marsá M, Güemes I, Rodríguez A, Leza JC, Carrasco JL. Inflammatory activation and cholinergic anti-inflammatory system in eating disorders. *Brain Behav Immun*. 2013;32:33-9.

Machado BC, Gonçalves SF, Martins C, Hoek HW, Machado PP. Risk factors and antecedent life events in the development of anorexia nervosa: a Portuguese case-control study. *Eur Eat Disord Rev*. 2014;22(4):243-51.

Madrigal JL, Hurtado O, Moro MA, Lizasoain I. The increase in TNF-alpha levels is implicated in NF-kappaB activation and inducible nitric oxide synthase expression in brain cortex after immobilization stress. *Neuropsychopharmacology*. 2002; 26(2):155-63.

Maes M, Bosmans E, Suy E, Vandervorst C, De Jonckheere C, Raus J. Immune disturbances during major depression: upregulated expression of interleukin-2 receptors. *Neuropsychobiology*. 1990-1991;24(3):115-20.

Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1995; 19(1):11-38.

Maes M, Bosmans E, De Jongh R, Kenis G, Vandoolaeghe E, Neels H. Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine*. 1997; 9(11): 853-8.

Mahon K, Perez-Rodriguez MM, Gunawardane N, Burdick KE. Dimensional endophenotypes in bipolar disorder: affective dysregulation and psychosis proneness. *J Affect Disord*. 2013; 151(2):695-701.

Maier SF, Watkins LR. Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychol Rev.* 1998; 105(1):83-107.

Mainz V, Schulte-Rüther M, Fink GR, Herpertz-Dahlmann B, Konrad K. Structural brain abnormalities in adolescent anorexia nervosa before and after weight recovery and associated hormonal changes. *Psychosom Med.* 2012;74(6):574-82.

Manion IG, McIntyre J, Firestone P, Ligezinska M, Ensom R, Wells G. Secondary traumatization in parents following the disclosure of extrafamilial child sexual abuse: initial effects. *Child Abuse Negl.* 1996; 20(11):1095-109.

Mann AP, Accurso EC, Stiles-Shields C, Capra L, Labuschagne Z, Karnik NS. Factors associated with substance use in adolescents with eating disorders. *J Adolesc Health.* 2014; 55(2): 182-7.

Marcé, L-V. Note sur une forme de délire hypochondriaque consécutive aux dyspepsies et caractérisée principalement par le refus d'aliments. *Ann. Clin. Psychiatry*, 1860; Vol. 6. p.15-28.

Martin Murcia FM, Cangas AJ, Pozo EM, Martinez Sanchez M, Lopez Perez M. Trastornos de la personalidad en pacientes con trastornos de la conducta alimentaria (Personality disorders in eating disorder patients). *Psicothema* 2009; 21: 33-8.

Mather AA, Cox BJ, Enns MW, Sareen J. Associations between body weight and personality disorders in a nationally representative sample. *Psychosom Med.* 2008;70(9):1012-9.

Mathers CD, Vos ET, Stevenson CE, Begg SJ. The Australian Burden of Disease Study: measuring the loss of health from diseases, injuries and risk factors. *Med J Aust.* 2000; 172(12):592-6.

Mathew I, Gardin TM, Tandon N, Eack S, Francis AN, Seidman LJ et al. Medial temporal lobe structures and hippocampal subfields in psychotic disorders: findings from the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) study. *JAMA Psychiatry.* 2014; 71(7):769-77.

Matsuda M, Liu Y, Mahankali S, Pu Y, Mahankali A, Wang J et al. Altered hypothalamic function in response to glucose ingestion in obese humans. *Diabetes*. 1999; 48(9):1801-6.

Mayet A, Legleye S, Chau N, Falissard B. Transitions between tobacco and cannabis use among adolescents: a multi-state modeling of progression from onset to daily use. *Addict Behav*. 2011; 36(11):1101-5.

McAdams CJ, Krawczyk DC. Impaired neural processing of social attribution in anorexia nervosa. *Psychiatry Res*. 2011 Oct; 194(1):54-63.

McCallum K. Eating disorders. *Curr Opin Psychiatry* 1993; 20:113-5.

McDermott B, Forbes D, Harris C, McCormack J, Gibbon P. Non-eating disorders psychopathology in children and adolescents with eating disorders: implications for malnutrition and symptom severity. *J Psychosom Res*. 2006;60(3):257-61.

McFadden KL, Cornier MA, Tregellas JR. The role of alpha-7 nicotinic receptors in food intake behaviors. *Front Psychol*. 2014; 5:553.

McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006; 40(8):616-22.

McKnight Investigators. Risk factors for the onset of eating disorders in adolescent girls: results of the McKnight longitudinal risk factor study. *Am J Psych*. 2003; 160:248.

McLeod TM, López-Figueroa AL, López-Figueroa MO. Nitric oxide, stress, and depression. *Psychopharmacol Bull*. 2001; 35(1):24-41.

McQuaid SE, Hodson L, Neville MJ, Dennis AL, Cheeseman J, Humphreys SM et al. Downregulation of adipose tissue fatty acid trafficking in obesity: a driver for ectopic fat deposition? *Diabetes*. 2011; 60(1):47-55.

McQuillen PS, Ferriero DM. Selective vulnerability in the developing central nervous system. *Pediatr Neurol*. 2004; 30(4):227-35.

- McRae RR, John OP. An introduction to the five-factor model and its applications. *J Pers.* 1992; 60(2):175-215.
- Mellor D, McCabe M, Ricciardelli L, Yeow J, Daliza N, Hapidzal NF. Sociocultural influences on body dissatisfaction and body change behaviors among Malaysian adolescents. *Body Image.* 2009; 6(2):121-8.
- Mendlewicz J, Kriwin P, Oswald P, Souery D, Alboni S, Brunello N. Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation: a pilot open-label study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006; 21(4):227-31.
- Meyers CA. Mood and cognitive disorders in cancer patients receiving cytokine therapy. *Adv Exp Med Biol.* 1999; 461: 75-81.
- Micó JA, Rojas-Corrales MO, Gibert-Rahola J, Parellada M, Moreno D, Fraguas D et al. Reduced antioxidant defense in early onset first-episode psychosis: a case-control study. *BMC Psychiatry.* 2011; 11, 26.
- Michaud A, Drolet R, Noël S, Paris G, Tchernof A. Visceral fat accumulation is an indicator of adipose tissue macrophage infiltration in women. *Metabolism.* 2012; 61(5):689-98.
- Michaud A, Lacroix-Pépin N, Pelletier M, Veilleux A, Noël S, Bouchard C et al. Prostaglandin (PG) F2 alpha synthesis in human subcutaneous and omental adipose tissue: modulation by inflammatory cytokines and role of the human aldose reductase AKR1B1. *PLoS One.* 2014; 9(3):e90861.
- Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry.* 2009; 65(9):732-41.
- Miller DAF, McCluskey-Fawcett K. The relationship between childhood sexual abuse and subsequent onset of bulimia nervosa. *Child Abuse Negl* 1993; 17 (2): 305- 314.
- Miller KK. Endocrine Effects of Anorexia Nervosa. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013; 42(3): 515–528.
- Millon T, Davis R. Trastornos de la personalidad. Más allá del DSM-IV. Barcelona: Masson; 1998.

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [sede web]*. Violencia de género y trata de mujeres. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/ssi/violenciaGenero/portalEstadistico/home.htm>

Misra DP, Grason H. Achieving safe motherhood: applying a life course and multiple determinants perinatal health framework in public health. *Womens Health Issues*. 2006; 16(4):159-75.

Mistura S. Professor J.M. Charcot on anorexia. *Eat Weight Disord*. 1997; 2(2):105-8.

Mitchel J, Eckert E, Pomeroy C. The role of cytokine in anorexia nervosa. 1994. *Neuropsychopharmacology* 10, 2065.

Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cogn Psychol*. 2000; 41(1):49-100.

Modan-Moses D, Yaroslavsky A, Novikov I, Segev S, Toledano A, Miterany E et al. Stunting of growth as a major feature of anorexia nervosa in male adolescents. *Pediatrics*. 2003; 111(2):270-6.

Mohanty P, Hamouda W, Garg R, Aljada A, Ghanim H, Dandona P. Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(8):2970-3.

Molidor C, Tolman RM. Gender and contextual factors in adolescent dating violence. *Violence Against Women*. 1998; 4(2):180-94.

Molnar BE, Berkman LF, Buka SL. Psychopathology, childhood sexual abuse and other childhood adversities: relative links to subsequent suicidal behaviour in the US. *Psychol Med*. 2001; 31(6):965-77.

Montigny C, Castellanos-Ryan N, Whelan R, Banaschewski T, Barker GJ, Büchel C et al. A phenotypic structure and neural correlates of compulsive behaviors in adolescents. *PLoS One*. 2013; 8(11):e80151.

Moore M, Masuda A, Hill ML, Goodnight BL. Body image flexibility moderates the association between disordered eating cognition and disordered eating behavior in a

non-clinical sample of women: A cross-sectional investigation. *Eat Behav.* 2014; 15(4):664-669.

Morandé LG. Eating disorders in adolescents. An epidemic? *An Esp Pediatr.* 1998; 48(3):229-32.

Morgan C, Fisher H. Environment and schizophrenia: environmental factors in schizophrenia: childhood trauma--a critical review. *Schizophr Bull.* 2007; 33(1):3-10.

Morgan, J. *The invisible man: A self-help guide for men with eating disorders, compulsive exercise, and bigorexia.* New York, NY: Routledge; 2008.

Morton R. *Phthisiologia: or, a treatise of consumptions. Wherein the difference, nature, causes, signs, and cure of all sorts of consumptions are explained.* 2nd Ed. London: Books printed for William and John Innys; 1720.

Motherby, G. *A new medical dictionary; or, general repository of physic. Containing an explanation of the terms, and a description of the various particulars relating to anatomy, physiology, physic, surgery, materia medica, pharmacy.* London: J. Johnson; 1775.

Mraz M, Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *J Endocrinol.* 2014; 222(3): 113-27.

Mulvihill NT, Foley JB. Inflammation in acute coronary syndromes. *Heart.* 2002; 87(3):201-4.

Mullen PE, Romans-Clarkson SE, Walton VA, Herbison GP. Impact of sexual and physical abuse on women's mental health. *Lancet.* 1988; 1(8590):841-5.

Mullen PE, Martin JL, Anderson JC, Romans SE, Herbison GP. Childhood sexual abuse and mental health in adult life. *Br J Psychiatry.* 1993; 163:721-32.

Müller N, Riedel M, Scheppach C, Brandstätter B, Sokullu S, Krampe K et al. Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2002; 159(6):1029-34.

Müller N, Schwarz MJ, Dehning S, Douhe A, Ceroveckí A, Goldstein-Müller B. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression:

results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiatry*. 2006; 11(7): 680-4.

Müller N, Myint AM, Schwarz MJ. Immunological treatment options for schizophrenia. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012; 13(8):1606-13.

Munhoz C, Madrigal JL, García-Bueno B, Pradillo JM, Moro MA, Lizasoain I et al. TNF-alpha accounts for short-term persistence of oxidative status in rat brain after two weeks of repeated stress. *Eur J Neurosci*. 2004; 20(4):1125-30.

Mustafa AK, Gadalla MM, Snyder SH. Signaling by gasotransmitters. *Sci Signal*. 2009; 2(68):re2.

Nakai Y, Hamagaki S, Takagi R, Taniguchi A, Kurimoto F. Plasma concentrations of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and soluble TNF receptors in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(4):1226-8.

Nakagawa K, Akikawa K, Namioka M, Kubo M, Matsubara M. Responses to epinephrine in patients with anorexia nervosa. *Endocrinol Jpn*. 1985; 32(6): 845-9.

Napolioni V, Lombardi F, Sacco R, Curatolo P, Manzi B, Alessandrelli R et al. Family-based association study of ITGB3 in autism spectrum disorder and its endophenotypes. *Eur J Hum Genet*. 2011; 19(3):353-9.

Narvaez JC, Magalhães PV, Trindade EK, Vieira DC, Kauer-Sant'anna M, Gama CS et al. Childhood trauma, impulsivity, and executive functioning in crack cocaine users. *Compr Psychiatry*. 2012; 53(3):238-44.

Neels JG & Olefsky JM. Inflamed fat: what starts the fire? *J Clin Invest*. 2006; 116 33–35.

Nery FG, Monkul ES, Hatch JP, Fonseca M, Zunta-Soares GB, Frey BN et al. Celecoxib as an adjunct in the treatment of depressive or mixed episodes of bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Hum Psychopharmacol*. 2008; 23(2):87-94.

Neubauer K, Weigel A, Daubmann A, Wendt H, Rossi M, Löwe B et al. Paths to first treatment and duration of untreated illness in anorexia nervosa: are there differences according to age of onset? *Eur Eat Disord Rev*. 2014;22(4):292-8.

Neumark-Sztainer D, Levine MP, Paxton SJ, Smolak L, Piran N, Wertheim EH. Prevention of body dissatisfaction and disordered eating: What next? *Eat Disord*. 2006; 14(4):265-85.

Neumark-Sztainer D, Wall M, Haines J, Story M, Eisenberg ME. Why Does Dieting Predict Weight Gain in Adolescents? Findings from Project EAT-II: A 5-Year Longitudinal Study. *J Am Diet Assoc* 2007a; 107 (3): 448-55.

Neumark-Sztainer DR, Wall MM, Haines JI, Story MT, Sherwood NE, van den Berg PA. Shared risk and protective factors for overweight and disordered eating in adolescents. *Am J Prev Med* 2007b; 33 (5): 359-69.

Newton JR, Freeman CP, Munro J. Impulsivity and dyscontrol in bulimia nervosa: is impulsivity an independent phenomenon or a marker of severity? *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87(6): 389-94.

Nguyen KT, Deak T, Owens SM, Kohno T, Fleshner M, Watkins LR et al. Exposure to acute stress induces brain interleukin-1 β protein in the rat. *J Neurosci*. 1998 Mar 15; 18(6):2239-46.

Nguyen MD, Julien JP, Rivest S. Innate immunity: the missing link in neuroprotection and neurodegeneration? *Nat Rev Neurosci*. 2002; 3(3):216-27.

Nicholls DE, Lynn R, Viner RM. Childhood eating disorders: British national surveillance study. *Brit J Psychiat*. 2011; 198: 295–301.

Nielsen S, Møller-Madsen S, Isager T, Jørgensen J, Pagsberg K, Theander S. Standardized mortality in eating disorders--a quantitative summary of previously published and new evidence. *J Psychosom Res*. 1998;44(3-4):413-34.

Nilsson K, Abrahamsson E, Torbiornsson A, Hagglof B. Causes of adolescent onset anorexia nervosa: patient perspectives. *Eating Disorders*. 2007; 15:125–133.

Nizri E, Irony-Tur-Sinai M, Lory O, Orr-Urtreger A, Lavi E, Brenner T. Activation of the cholinergic anti-inflammatory system by nicotine attenuates neuroinflammation via suppression of Th1 and Th17 responses. *J Immunol*. 2009; 183(10):6681-8.

Nobakht M, Dezhkam M. An epidemiological study of eating disorders in Iran. *Int J Eat Disord*. 2000; 28(3):265-71.

- Nordberg J, Arnér ES. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radic Biol Med*. 2001; 31(11):1287-312.
- Noto C, Ota VK, Santoro ML, Ortiz BB, Rizzo LB, Higuchi CH et al. Effects of depression on the cytokine profile in drug naïve first-episode psychosis. *Schizophr Res*. 2015; 164(1-3):53-8.
- Nova E, Gómez-Martínez S, Morandé G, Marcos A. Cytokine production by blood mononuclear cells from in-patients with anorexia nervosa. *Br J Nutr*. 2002a; 88(2):183-8.
- Nova E, Samartín S, Gómez S, Morandé G, Marcos A. The adaptive response of the immune system to the particular malnutrition of eating disorders. *Eur J Clin Nutr*. 2002b; 56 Suppl 3:S34-7.
- Olmsted MP, Kaplan AS, Rockert W. Rate and prediction of relapse in bulimia nervosa. *Am J Psych*. 1994; 151: 738–743.
- O.M.S. CIE-10. Trastornos Mentales y del comportamiento: descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid: Meditor; 1992.
- Oppenheimer R, Howells K, Palmer RL, Chaloner DA. Adverse sexual experience in childhood and clinical eating disorders: a preliminary description. *J Psychiatr Res*. 1985;19(2-3):357-61.
- Pace TW, Wingenfeld K, Schmidt I, Meinlschmidt G, Hellhammer DH, Heim CM. Increased peripheral NF- κ B pathway activity in women with childhood abuse-related posttraumatic stress disorder. *Brain Behav Immun*. 2012;26(1):13-7.
- Padmos RC, Van Baal GC, Vonk R, Wijkhuijs AJ, Kahn RS, Nolen WA et al. Genetic and environmental influences on pro-inflammatory monocytes in bipolar disorder: a twin study. *Arch Gen Psychiatry*. 2009; 66(9): 957-65.
- Palomo R, Casals-Colla M, Sánchez-Benavidesa G, Quintana M, Manero RM, Rognoni T et al. Estudios normativos españoles en población adulta joven (proyecto NEURONORMA jóvenes): normas para las pruebas *Rey-Osterrieth Complex Figure* (copia y memoria) y *Free and Cued Selective Reminding Test*. *Neurología*. 2013; 28(4):226-35.

Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Metelli MR, Taccola D, Perez R. Plasma C-reactive protein in hemodialysis patients: a cross-sectional, longitudinal clinical survey. *Blood Purif.* 2000; 18(1):30-6.

Paolucci EO, Genuis ML, Violato C. A meta-analysis of the published research on the effects of child sexual abuse. *J Psychol.* 2001; 135(1):17-36.

Papadopoulos FC, Ekblom A, Brandt L, Ekselius L. Excess mortality, causes of death and prognostic factors in anorexia nervosa. *Br J Psychiatry.* 2009; 194(1):10-7.

Paris J. Endophenotypes and the diagnosis of personality disorders. *J Pers Disord.* 2011; 25(2):260-8.

Parker G, Tupling H, Brown LB. A Parental Bonding Instrument. *Brit J Med Psychol.* 1979; 52(1): 1-10.

Parks ED, Balon R. Autobiographical memory for childhood events: patterns of recall in psychiatric patients with a history of alleged trauma. *Psychiatry.* 1995; 58(3):199-208.

Parry-Jones B. Historical terminology of eating disorders. *Psychol Med.* 1991; 21(1):21-8.

Parry-Jones WL, Parry-Jones B. Implications of historical evidence for the classification of eating disorders. A dimension overlooked in DSM-III-R and ICD-10. *Br J Psychiatry.* 1994; 165(3):287-92.

Patterson, R. E., Wang, K. T. y Slaney, R. B. Multidimensional perfectionism, depression and relational health in women with eating disturbances. *Eating Behaviors.* 2012; 13(3): 226-232.

Patton GC, Johnson-Sabine E, Wood K, Mann AH, Wakeling A. Abnormal eating attitudes in London schoolgirls--a prospective epidemiological study: outcome at twelve month follow-up. *Psychol Med.* 1990;20(2):383-94.

Pauli-Pott U, Albayrak O, Hebebrand J, Pott W. Association between inhibitory control capacity and body weight in overweight and obese children and adolescents: dependence on age and inhibitory control component. *Child Neuropsychol.* 2010; 16(6):592-603.

Pearce JM. Richard Morton: origins of anorexia nervosa. *Eur Neurol.* 2004; 52(4):191-2.

Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO III, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003; 107:499–511.

Peat C, Mitchell JE, Hoek HW, Wonderlich SA. Validity and utility of subtyping anorexia nervosa. *Int J Eat Disorder.* 2009; 42: 590–594.

Pelphrey KA, Shultz S, Hudac CM, Vander Wyk BC. Research review: Constraining heterogeneity: the social brain and its development in autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry.* 2011; 52(6):631-44.

Pender S, Gilbert SJ, Serpell L. The neuropsychology of starvation: set-shifting and central coherence in a fasted nonclinical sample. *PLoS One.* 2014; 9(10): e110743.

Pereña F. Cuerpo y subjetividad: acerca de la anorexia. *Rev Esp Salud Pública* 2007; 81: 529-542.

Perry BD, Pollard RA, Blakley TL, Baker W, Vigilante D. Childhood trauma, the neurobiology of adaptation, and “use-dependent” development of the brain: How “states” become “traits”. *Infant Ment Health J.* 1995; 16: 271–291.

Perry JL, Carroll ME. The role of impulsive behavior in drug abuse. *Psychopharmacology (Berl).* 2008; 200(1):1-26.

Peterson BS, Wang Z, Horga G, Warner V, Rutherford B, Klahr KW et al. Discriminating risk and resilience endophenotypes from lifetime illness effects in familial major depressive disorder. *JAMA Psychiatry.* 2014; 71(2):136-48.

Petty MA, Lo EH. Junctional complexes of the blood-brain barrier: permeability changes in neuroinflammation. *Prog Neurobiol.* 2002; 68(5):311-23.

Pierloot RA, Wellens W, Houben ME. Elements of resistance to a combined medical and psychotherapeutic program in anorexia nervosa. An overview. *Psychother Psychosom.* 1975; 26(2):101-17.

Pinheiro AP, Bulik CM, Thornton LM, Sullivan PF, Root TL. Association study of 182 candidate genes in anorexia nervosa. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2010; 153B(5):1070-80.

Piran N, Lerner P, Garfinkel PE, Kennedy SH, Brouillette C. Personality disorders in anorexic patients. *Int J Eat Disord* 2008; 7:589-99.

Pirie PL, Murray DM, Luepker RV. Gender differences in cigarette smoking and quitting in a cohort of young adults. *Am J Public Health.* 1991; 81(3):324-7.

Plata-Salamán CR. Meal patterns in response to the intracerebroventricular administration of interleukin-1 beta in rats. *Physiol Behav.* 1994; 55(4):727-33.

Pomerleau CS, Saules K. Body image, body satisfaction, and eating patterns in normal-weight and overweight/obese women current smokers and never-smokers. *Addict Behav.* 2007; 32(10):2329-34.

Pomeroy C1, Eckert E, Hu S, Eiken B, Mentink M, Crosby RD et al. Role of interleukin-6 and transforming growth factor-beta in anorexia nervosa. *Biol Psychiatry.* 1994; 36(12):836-9.

Pope HG, Hudson JI. Is childhood sexual abuse a risk factor for bulimia nervosa? *Am J Psychiatry.* 1992; 149 (4):455-463.

Portela de Santana ML, da Costa Ribeiro Junior H, Mora Giral M, Raich RM. La epidemiología y los factores de riesgo de los trastornos alimentarios en la adolescencia; una revisión. *Nutr Hosp.* 2012; 27(2): 391-401.

Portilla MG. Bradycardia: an important physical finding in anorexia nervosa. *J Ark Med Soc.* 2011; 107(10):206-8.

Priebe G, Svedin CG. Child sexual abuse is largely hidden from the adult society. An epidemiological study of adolescents' disclosures. *Child Abuse Negl.* 2008; 32(12):1095-108.

Prince R. The concept of culture-bound syndromes: anorexia nervosa and brain-fag. *Soc Sci Med.* 1985; 21(2):197-203.

Quas JA, Goodman GS, Ghatti S, Alexander KW, Edelstein R, Redlich AD et al. Childhood sexual assault victims: long-term outcomes after testifying in criminal court. *Monogr Soc Res Child Dev*. 2005;70(2):vii, 1-128.

Racine SE, Burt SA, Iacono WG, McGue M, Klump KL. Dietary restraint moderates genetic risk for binge eating. *J Abnorm Psychol* 2011; 120 (1): 119-28.

Racine SE, Keel PK, Burt SA, Sisk CL, Neale M, Boker S et al. Exploring the relationship between negative urgency and dysregulated eating: etiologic associations and the role of negative affect. *J Abnorm Psychol*. 2013;122(2):433-44.

Racine SE, Wildes JE. Emotion dysregulation and anorexia nervosa: an exploration of the role of childhood abuse. *Int J Eat Disord*. 2015; 48(1): 55-8.

Radi R, Beckman JS, Bush KM, Freeman BA. Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *Arch Biochem Biophys*. 1991; 288(2):481-7.

Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol*. 2006; 27(1):24-31.

Rao JS, Harry GJ, Rapoport SI, Kim HW. Increased excitotoxicity and neuroinflammatory markers in postmortem frontal cortex from bipolar disorder patients. *Mol Psychiatry*. 2010; 15(4):384-92.

Rastam M, Gillberg C. The family background in anorexia nervosa: a population-based study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992; 30(2): 283–9.

Rayworth BB, Wise LA, Harlow BL. Childhood abuse and risk of eating disorders in women. *Epidemiology*. 2004; 15(3):271-8.

Read J, Van Os J, Morrison AP, Ross CA. Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112(5): 330–350.

Real Academia Española. (s. f.). Anorexia [artículo enmendado]. En *Diccionario de la lengua española* (avance de la 23.ª ed.). Recuperado de <http://lema.rae.es/drae/?val=eventualmente>.

Real Academia Española. (s. f.). Bulimia [artículo enmendado]. En Diccionario de la lengua española (avance de la 23.a ed.). Recuperado de <http://lema.rae.es/drae/?val=bulimia>.

Reinert KR, Po'e EK, Barkin SL. The relationship between executive function and obesity in children and adolescents: a systematic literature review. *J Obes.* 2013; 2013:820956.

Reitan RM. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills.* 1958; 8: 271-76.

Reul JM, Labeur MS, Wieggers GJ, Linthorst AC. Altered neuroimmunoendocrine communication during a condition of chronically increased brain corticotropin-releasing hormone drive. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;840:444-55.

Revillard JP, Cozon G. Experimental models and mechanisms of immune deficiencies of nutritional origin. *Food Addit Contam.* 1990; 7 Suppl 1:S82-6.

Reyman MB. Family responses to extrafamilial child sexual abuse: an overview and an experiential perspective. *Issues Compr Pediatr Nurs.* 1990; 13(3):203-20.

Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation.* 1998a; 97(5):425-8.

Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation.* 1998b; 97(20):2007-11.

Rikani AA, Choudhry Z, Choudhry AM, Ikram H, Asghar MW, Kajal D et al. A critique of the literature on etiology of eating disorders. *Ann Neurosci.* 2013; 20(4):157-161.

Rø O, Martinsen EW, Hoffart A, Rosenvinge JH. Short-term follow-up of severe bulimia nervosa after inpatient treatment. *Eur Eat Disord Rev.* 2003; 11:405–417.

Rø Ø, Martinsen EW, Hoffart A, Rosenvinge J. Two-year prospective study of personality disorders in adults with longstanding eating disorders. *Int J Eat Disord.* 2005; 37: 112-8.

Roberts ME, Tchanturia K, Stahl D, Southgate L, Treasure J. A systematic review and meta-analysis of set-shifting ability in eating disorders. *Psychol Med*. 2007;37(8):1075-84.

Roberts ME, Tchanturia K, Treasure JL. Exploring the neurocognitive signature of poor set-shifting in anorexia and bulimia nervosa. *J Psychiatr Res*. 2010; 44(14):964-70.

Roberts ME, Tchanturia K, Treasure JL. Is attention to detail a similarly strong candidate endophenotype for anorexia nervosa and bulimia nervosa? *World J Biol Psychiatry*. 2013; 14(6):452-63.

Robbins TW, Gillan CM, Smith DG, de Wit S, Ersche KD. Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: towards dimensional psychiatry. *Trends Cogn Sci*. 2012; 16: 81-91.

Rock JP, Oldfield EH, Schulte HM, Gold PW, Kornblith PL, Loriaux J et al. Corticotropin releasing factor administered into the ventricular CSF stimulates the pituitary-adrenal axis. *Brain Res*. 1984;323(2):365-8.

Robins, R. W., John, O. P., Caspi, A., Moffitt, T. E. y Stouthamer-Loeber, M. Resilient, overcontrolled, and undercontrolled boys: Three replicable personality types. *J Pers Soc Psychol*, 1996; 70(1): 157-171.

Rojo L, Conesa L, Bermudez O, Livianos L. Influence of stress in the onset of eating disorders: data from a two-stage epidemiologic controlled study. *Psychosom Med*. 2006;68(4):628-35.

Romans SE, Gendall KA, Martin JL, Mullen PE. Child sexual abuse and later disordered eating: a New Zealand epidemiological study. *Int J Eat Disord*. 2001; 29(4):380-92.

Romeo R, Byford S, Knapp M. Annotation: Economic evaluations of child and adolescent mental health interventions: a systematic review. *J Child Psychol Psychiatry*. 2005; 46(9):919-30.

Romito P, Grassi M. Does violence affect one gender more than the other? The mental health impact of violence among male and female university students. *Soc Sci Med*. 2007; 65(6):1222-34.

Romito P, Beltramini L, Escribà-Agüir V. Intimate partner violence and mental health among Italian adolescents: gender similarities and differences. *Violence Against Women*. 2013; 19(1):89-106.

Rommel D, Nandrino JL, Antoine P, Dodin V. Emotional differentiation and parental bonding in inpatients suffering from eating disorders. *Br J Clin Psychol*. 2013;52(2):215-29.

Root AW, Powers PS. Anorexia nervosa presenting as growth retardation in adolescents. *J Adolesc Health Care*. 1983; 4(1):25-30.

Root TL, Pinheiro AP, Thornton L, Strober M, Fernandez-Aranda F, Brandt H et al. Substance use disorders in women with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2010; 43(1):14-21.

Rosenvinge JH, Martinussen M, Ostensen E. The comorbidity of eating disorders and personality disorders: A meta-analytic review of studies published between 1983 and 1998. *Eat Weight Disord* 2000; 5:52-61.

Rosenstein P. Parental levels of empathy as related to risk assessment in child protective services. *Child Abuse Negl*. 1995; 19(11):1349-60.

Rösler A. Long-term effects of childhood sexual abuse on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 78(2):247-8.

Ross HE, Ivis F. Binge eating and substance use among male and female adolescents. *Int J Eat Disord*. 1999; 26(3):245-60.

Rougemont M, Do KQ, Castagné V. New model of glutathione deficit during development: Effect on lipid peroxidation in the rat brain. *J Neurosci Res*. 2002 Dec; 70(6):774-83.

Roy A. Childhood trauma and impulsivity. Possible relevance to suicidal behavior. *Arch Suicide Res*. 2005; 9(2):147-51.

Rusell, GFM. Anorexia nerviosa: Its identity as in illness and its treatment, *Modern Trends in Psychological Medicine*, Price JH ed., London, Butterworths; 1970.

Russell JD, Kopec-Schrader E, Rey JM, Beumont PJ. The Parental Bonding Instrument in adolescent patients with anorexia nervosa. *Acta Psychiatr Scand*. 1992; 86(3): 236-9.

Saariniemi KM, Salmi AM, Peltoniemi HH, Charpentier P, Kuokkanen HO. Does Liposuction Improve Body Image and Symptoms of Eating Disorders? *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2015 Aug 10; 3(7):e461.

Sacco R, Curatolo P, Manzi B, Militeri R, Bravaccio C, Frolli A et al. Principal pathogenetic components and biological endophenotypes in autism spectrum disorders. *Autism Res*. 2010; 3(5): 237-52.

Sadie-Van Gijzen H, Hough FS, Ferris WF. Determinants of bone marrow adiposity: the modulation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 activity as a central mechanism. *Bone*. 2013; 56(2):255-65.

Saito S, Kobayashi T, Kato S. Management and treatment of eating disorders with severe medical complications on a psychiatric ward: a study of 9 inpatients in Japan. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014; 36(3): 291-5.

Saldaña C. Tomás, I. y Bach, L. (1997). Técnicas de intervención en los trastornos del comportamiento alimentario. Ansiedad y Estrés, Fundación Universidad Empresa, Madrid; 1994.

Salisbury JE. *Encyclopedia of Women in the Ancient World*, Santa Bárbara, California, ABC-CLIO; 2001.

Sánchez PT, Sirera R, Peiró G, Palmero F. Estrés, depresión, inflamación y dolor. *R.E.M.E*. 2008; XI.

Sánchez Guarnido AJ. La personalidad y el autoconcepto en los trastornos de la conducta alimentaria [Tesis doctoral]. Córdoba: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba; 2013.

Sánchez-Muniz FJ, Marcos A, Varela P. Serum lipids and apolipoprotein B values, blood pressure and pulse rate in anorexia nervosa. *Eur J Clin Nutr*. 1991; 45(1): 33-6.

Sanfeliu I, Caparros N. La anorexia, una locura de del cuerpo, Biblioteca Nueva, Madrid, 1997, p. 33.

Sansone RA, Levitt JL, Sansone LA. The prevalence of personality disorders among those with eating disorders. *Eat Disord* 2005; 13:7-22.

Sansone RA, Sansone LA. Personality pathology and its influence on eating disorders. *Innovations Clin Neurosci* 2011; 8:14-8.

Santel S, Baving L, Krauel K, Münte TF, Rotte M. Hunger and satiety in anorexia nervosa: fMRI during cognitive processing of food pictures. *Brain Res.* 2006; 1114 (1): 138-148.

Seitz J, Bühren K, von Polier GG, Heussen N, Herpertz-Dahlmann B, Konrad K. Morphological changes in the brain of acutely ill and weight-recovered patients with anorexia nervosa. A meta-analysis and qualitative review. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 2014; 42(1):7-17.

Schaaf KK, McCanne TR. Childhood abuse, body image disturbance, and eating disorders. *Child Abuse Negl.* 1994; 18(8):607-15.

Schiff I, Schiff M. The biblical diagnostician and the anorexic bride. *Fertil Steril* 1998; 69:8–10.

Schmidt UH, Tiller JM, Andrews B, Blanchard M, Treasure J. Is there specific trauma precipitating onset of eating disorders? *Psychol Med.* 1997; 27: 523–30.

Schmidt U, Treasure J. Anorexia nervosa: valued and visible. A cognitive-interpersonal maintenance model and its implications for research and practice. *Br J Clin Psychol.* 2006;45(Pt 3):343-66.

Schlatter J, Ortuño F, Cervera-Enguix S. Monocytic parameters in patients with dysthymia versus major depression. *J Affect Disord.* 2004; 78(3):243-7.

Schalling D. The trait-situation interaction and the physiological correlates of behavior. In: Magnusson D, Endler N, eds. *Personality at the crossroads; current issues in interactional psychology.* Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1977.

Schiavone S, Colaianna M, Curtis L. Impact of early life stress on the pathogenesis of mental disorders: relation to brain oxidative stress. *Curr Pharm Des.* 2015; 21(11):1404-12.

Schreiber E, Matthias P, Müller MM, Schaffner W. Rapid detection of octamer binding proteins with 'mini-extracts', prepared from a small number of cells. *Nucleic Acids Res.* 1989;17(15):6419.

Schweitzer I, Szmukler GI, Maguire KP, et al. The dexamethasone suppression test in anorexia nervosa. The influence of weight, depression, adrenocorticotrophic hormone and dexamethasone. *Br J Psychiatry.* 1990; 157:713–7.

Shang CY, Gau SS. Visual memory as a potential cognitive endophenotype of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychol Med.* 2011; 41(12):2603-14.

Schenkel LS, Spaulding WD, DiLillo D, Silverstein SM. Histories of childhood maltreatment in schizophrenia: relationships with premorbid functioning, symptomatology, and cognitive deficits. *Schizophr Res* 2005; 76(2–3):273–286.

Schmidt FM, Kirkby KC, Himmerich H. The TNF- α inhibitor etanercept as monotherapy in treatment-resistant depression - report of two cases. *Psychiatr Danub.* 2014; 26(3):288-90.

Schönbucher V, Maier T, Mohler-Kuo M, Schnyder U, Landolt MA. Adolescent perspectives on social support received in the aftermath of sexual abuse: a qualitative study. *Arch Sex Behav.* 2014; 43(3):571-86.

Schweitzer I, Szmukler GI, Maguire KP, et al. The dexamethasone suppression test in anorexia nervosa. The influence of weight, depression, adrenocorticotrophic hormone and dexamethasone. *Br J Psychiatry.* 1990; 157:713–7.

Scott LN, Stepp SD, Pilkonis PA. Prospective associations between features of borderline personality disorder, emotion dysregulation, and aggression. *Personal Disord.* 2014; 5(3):278-88.

Seeman MV. Eating disorders and psychosis: Seven hypotheses. *World J Psychiatry.* 2014; 22; 4(4):112-9.

Shahani N, Sawa A. Nitric oxide signaling and nitrosative stress in neurons: role for S-nitrosylation. *Antioxid Redox Signal.* 2011; 14(8):1493-504.

Shapiro JR, Berkman ND, Brownley KA, Sedway JA, Lohr KN, Bulik CM. Bulimia nervosa treatment: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Eat Disord*. 2007; 40(4):321-36.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett-Sheehan K, Amorim P, Janavs J, Weiller E et al. The MINI International Neuropsychiatric Interview (MINI): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 20): 22-23.

Sheffield JM, Williams LE, Woodward ND, Heckers S. Reduced gray matter volume in psychotic disorder patients with a history of childhood sexual abuse. *Schizophr Res*. 2013; 143(1):185-91.

Shevlin M, Dorahy MJ, Adamson G. Trauma and psychosis: an analysis of the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry* 2007; 164(1):166–169.

Siegel JH, Hardoff D, Golden NH, Shenker IR. Medical complications in male adolescents with anorexia nervosa. *J Adolesc Health*. 1995; 16(6):448-53.

Silva JR. Restraint eating and sensitivity to stress: preliminary experimental evidence. *Riv Psichiatr*. 2011; 46(5-6):300-4.

Silverman JA. Richard Morton, 1637-1698, Limner of anorexia nervosa: His life and times. A tercentenary essay. *JAMA*. 1983; 250(20): 2830-2.

Silverman JA. Robert Whytt, 1714-1766, eighteenth century limner of anorexia nervosa and bulimia, an essay. *Int J Eat Disord*. 1987; 6(1): 143–6.

Silverman JA. Charcot's comments on the therapeutic role of isolation in the treatment of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 1997; 21(3): 295-8.

Simen BB1, Duman CH, Simen AA, Duman RS. TNF α signaling in depression and anxiety: behavioral consequences of individual receptor targeting. *Biol Psychiatry*. 2006; 59(9):775-85.

Simpson KJ. Anorexia nervosa and culture. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2002; 9(1):65-71.

Singhal V, Misra M, Klibanski A. Endocrinology of anorexia nervosa in young people: recent insights. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014; 21(1): 64-70.

Sirera R, Sánchez PT, Camps C. Inmunología, estrés, depresión y cáncer. *Psicooncología* 2006; 3: 35 – 48.

Skudlarski P, Schretlen DJ, Thaker GK, Stevens MC, Keshavan MS, Sweeney JA et al. Diffusion tensor imaging white matter endophenotypes in patients with schizophrenia or psychotic bipolar disorder and their relatives. *Am J Psychiatry.* 2013; 170(8):886-98.

Slachtová L, Kaminská D, Chvál M, Králík L, Martásek P, Papežová H. Stress perception and (GT)n repeat polymorphism in haem oxygenase 1 promoter are both risk factors in development of eating disorders. *Folia Biol (Praha).* 2013; 59(6):233-9.

Śluzewska A, Rybakowski JK, Laciak M, Mackiewicz A, Sobieska M, Wiktorowicz K. Interleukin-6 serum levels in depressed patients before and after treatment with fluoxetine. *Ann N Y Acad Sci.* 1995;762:474-6.

Smink FR, van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology, course, and outcome of eating disorders. *Curr Opin Psychiatry.* 2013; 26(6):543-8.

Smith A. The symbol-digit modalities test: a neuropsychologic test of learning and other cerebral disorders. J. Helmuth (Ed.), *Learning disorders*, Special Child Publications, Seattle; 1968. p. 83-91.

Smolak L, Murnen SK. A meta-analytic examination of the relationship between child sexual abuse and eating disorders. *Int J Eat Disord.* 2002; 31(2):136-50.

Smythe PM, Brereton-Stiles GG, Grace HJ, Mafoyané A, Schonland M, Coovadia HM et al. Thymolymphatic deficiency and depression of cell-mediated immunity in protein-calorie malnutrition. *Lancet.* 1971; 2(7731):939-43.

Soh N, Walter G, Robertson M, Malhi GS. Charles Lasègue (1816–1883): beyond anorexie hystérique. *Acta Neuropsychiatrica* 2010; 22: 300–301.

Sohlberg S, Norring C, Holmgren S, Rosmark B. Impulsivity and long-term prognosis of psychiatric patients with anorexia nervosa/bulimia nervosa. *J Nerv Ment Dis.* 1989;177(5):249-58.

Sohlberg SS, Norring CEA, Rosmark BE. Prediction of the course of anorexia nervosa/bulimia nervosa over three years. *Int J Eat Disorder*. 1992; 12: 121–131.

Solmi M, Veronese N, Favaro A, Santonastaso P, Manzato E, Sergi G et al. Inflammatory cytokines and anorexia nervosa: A meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies. *Psychoneuroendocrinology*. 2015; 51:237-52.

Song C, Kenis, G, van Gastel A, Bosmans E , Lin A, de Jong R et al. Influence of psychological stress on immune-inflammatory variables in normal humans. Part II. Altered serum concentrations of natural anti-inflammatory agents and soluble membrane antigens of monocytes and T lymphocytes. *Psychiatry Res*. 1999; 85(3):293-303.

Sperner-Unterweger B. Immunological aetiology of major psychiatric disorders: evidence and therapeutic implications. *Drugs*. 2005; 65(11):1493-520.

Spindler A, Milos G. Links between eating disorder symptom severity and psychiatric comorbidity. *Eat Behav* 2007; 8:364-73.

Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry*. 1992; 49(8):624-9.

Steiger H, Zanko M. Sexual traumata among eating disordered, psychiatric and normal female groups. *J Interpersonal Violence*. 1990; 5:74-86.

Steiger H, Stotland S, Ghadirian AM, Whitehead V. Controlled study of eating concerns and psychopathological traits in relatives of eating-disordered probands: do familial traits exist? *Int J Eat Disord*. 1995; 18(2):107-18.

Steiger H, Léonard S, Kin NY, Ladouceur C, Ramdoyal D, Young SN. Childhood abuse and platelet tritiated-paroxetine binding in bulimia nervosa: implications of borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61(6):428-35.

Steinglass JE, Walsh BT, Stern Y. Set shifting deficit in anorexia nervosa. *J Int Neuropsychol Soc*. 2006; 12(3):431-5.

Stephoe A, Willemsen G, Owen N, Flower L, Mohamed-Ali V. Acute mental stress elicits delayed increases in circulating inflammatory cytokine levels. Clin Sci (Lond). 2001; 101(2):185-92.

Stice E. Risk and maintenance factors for eating pathology: a meta-analytic review. PsychoStice E. Review of the evidence for a sociocultural model of bulimia nervosa and an exploration of the mechanisms of action. Clin Psychol Rev. 1994; 14: 633–661.

Stice E, Agras WS, Telch CF, Halmi KA, Mitchell JE, Wilson T. Subtyping binge eating-disordered women along dieting and negative affect dimensions. Int J Eat Disord. 2001; 30(1):11-27.

Stice E, Marti CN, Rohde P. Prevalence, Incidence, Impairment, and Course of the Proposed DSM-5 Eating Disorder Diagnoses in an 8-Year Prospective Community Study of Young Women. J Abnorm Psychol. 2013; 122(2): 445–457. Bull. 2002; 128(5):825-48.

Stice E, Ng J, Shaw H. Risk factors and prodromal eating pathology. J Child Psychol Psychiatry 2010; 51 (4): 518-25.

Striegel-Moore RH, Dohm FA, Pike KM, Wilfley DE, Fairburn CG. Abuse, bullying, and discrimination as risk factors for binge eating disorder. Am J Psychiatry. 2002; 159(11):1902-7.

Striegel-Moore RH, Franko DL. Epidemiology of binge eating disorder. Int J Eat Disord. 2003; 34(Suppl):S19–29.

Striegel-Moore RH, Franko DL. Should binge eating disorder be included in the DSM-V? A critical review of the state of the evidence. Annu Rev Clin Psychol. 2008; 4:305–324.

Strober, M. Personality and symptomatological features in young, nonchronic anorexia nervosa patients. J Psychosom Res. 1980; 24(6): 353-9.

Strober M. Stressful life events associated with bulimia in anorexia nervosa. Int J Eat Disord. 1984; 3:3–16.

Stroop, JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*.1935; 18 (6): 643–662.

Suarez EC, Lewis JG, Krishnan RR, Young KH.Enhanced expression of cytokines and chemokines by blood monocytes to in vitro lipopolysaccharide stimulation are associated with hostility and severity of depressive symptoms in healthy women.*Psychoneuroendocrinology*. 2004; 29(9): 1119-28.

Suárez F. Hábitos alimentarios en población adolescente femenina. Universidad de Extremadura: Facultad de Medicina; Servicio de Farmacología y Psiquiatría; 2002.

Suda M, Uehara T, Fukuda M, Sato T, Kameyama M et al. Dieting tendency and eating behavior problems in eating disorder correlate with right frontotemporal and left orbitofrontal cortex: a nearinfrared spectroscopy study. *J Psychiatr Res*.2010; 44(8): 547-555.

Sullivan, PF. Course and outcome of anorexia nervosa and bulimia nervosa. In: Fairburn CG, Brownell KD. *Eating Disorders and Obesity: a comprehensive handbook*. New York: The Guilford Press; 2002.

Suzuki E, Shintani F, Kanba S, Asai M, Nakaki T. Immobilization stress increases mRNA levels of interleukin-1 receptor antagonist in various rat brain regions.*Cell Mol Neurobiol*. 1997; 17(5):557-62.

Swanson H, Power K, Collin P, Deas S, Paterson G, Grierson D et al. The relationship between parental bonding, social problem solving and eating pathology in an anorexic inpatient sample.*Eur Eat Disord Rev*. 2010; 18(1):22-32.

Swanson SA, Crow SJ, Le GD, Swendsen J, Merikangas KR. Prevalence and Correlates of Eating Disorders in Adolescents: Results From the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 714-723.

Swartz L. Anorexia nervosa as a culture-bound syndrome.*Soc Sci Med*. 1985; 20(7):725-30.

Swinbourne J, Hunt C, Abbott M, Russell J, St Clare T, Touyz S.The comorbidity between eating disorders and anxiety disorders: prevalence in an eating disorder sample and anxiety disorder sample.*Aust N Z J Psychiatry*. 2012; 46(2):118-31.

Szmukler G, Tantam D. Anorexia nervosa: starvation dependence. *Br J Med Psychol.* 1984; 57 (Pt 4):303-10.

Szmukler G. The epidemiology of anorexia nervosa and bulimia. *J Psychiatric Res* 1985; 19:143.

Taylor SE, Stanton AL. Coping resources, coping processes, and mental health. *Annu Rev Clin Psychol.* 2007; 3:377-401.

Tchanturia K, Serpell L, Troop N, Trasere J. Perceptual illusions in eating disorders: Rigid and fluctuating styles. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 2001; 32: 107-115.

Tchanturia K, Anderluh MB, Morris RG, Rabe-Hesketh S, Collier DA, Sanchez P et al. Cognitive flexibility in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Int Neuropsychol Soc.* 2004; 10(4): 513-20.

Tenconi E, Santonastaso P, Degortes D, Bosello R, Titton F, Mapelli D et al. Set-shifting abilities, central coherence, and handedness in anorexia nervosa patients, their unaffected siblings and healthy controls: exploring putative endophenotypes. *World J Biol Psychiatry.* 2010; 11(6):813-23.

Thomas AJ, Davis S, Morris C, Jackson E, Harrison R, O'Brien JT. Increase in interleukin-1beta in late-life depression. *Am J Psychiatry.* 2005; 162(1):175-7.

Thompson JK, Heinberg LJ, Altabe MN, Tantleff-Dunn S. *Exacting beauty: Theory, assessment, and treatment of body image disturbance.* American Psychological Association; 1999.

Tiggemann M, Lynch JE. Body image across the life span in adult women: the role of self-objectification. *Dev Psychol.* 2001; 37(2):243-53.

Timmons-Mitchell J, Chandler-Holtz D, Semple WE. Post-traumatic stress symptoms in mothers following children's reports of sexual abuse: an exploratory study. *Am J Orthopsychiatry.* 1996; 66(3):463-7.

Toner B, Garfinkel P, Garner D. Affective and anxiety disorders in the long term follow-up of anorexia nervosa. *Int J Psychiat Med.* 1988; 18: 357-364.

Tornabene I. Historia de la Anorexia. De Hipócrates y Galeno al DSM IV. [Libro en línea]. 2013. Disponible en: <http://inestornabene.com/libros/no-solo-de-pan-historia-de-la-anorexia-de-hipocrates-y-galeno-al-dsm-iv/>

Treasure J, Stein D, Maguire S. Has the time come for a staging model to map the course of eating disorders from high risk to severe enduring illness? An examination of the evidence. *Early Interv Psychiatry*. 2015; 9(3):173-84.

Trickett PK, McBride-Chang C, Putnam FW. The classroom performance and behavior of sexually abused females. *Dev Psychopathol*. 1994, 6: 183-194.

Troop NA, Treasure JL. Psychosocial factors in the onset of eating disorders: responses to life-events and difficulties. *Br J Med Psychol*. 1997; 70 (Pt 4):373-85.

Troop NA, Holbrey A, Treasure JL. Stress, coping, and crisis support in eating disorders. *Int J Eat Disord*. 1998; 24(2):157-66.

Tulving E, Thomson DM. Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychol Rev*. 1973; 80: 352-73.

Turón VJ. Trastornos de la alimentación. Anorexia nerviosa, bulimia y obesidad. Barcelona: Masson; 1997.

Tursich M, Neufeld RW, Frewen PA, Harricharan S, Kibler JL, Rhind SG et al. Association of trauma exposure with proinflammatory activity: a transdiagnostic meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2014 Jul 22; 4:e413.

Tyrka AR, Waldron I, Graber JA, Brooks-Gunn J. Prospective predictors of the onset of anorexic and bulimic syndromes. *Int J Eat Disorder*. 2002; 32: 282–290.

Tyrka AR, Burgers DE, Philip NS, Price LH, Carpenter LL. The neurobiological correlates of childhood adversity and implications for treatment. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;128(6):434-47.

Uher R, Brammer MJ, Murphy T, Campbell IC, Ng VW, Williams S, Treasure J. Recovery and Chronicity in Anorexia Nervosa: Activity Associated with Differential Outcomes. *Biol Psychiatry*. 2003, 54:934-42.

Uher R, Murphy T, Brammer MJ, Dalgleish T, Phillips ML, Ng VW, Andrew CM, Williams S, Campbell IC, Treasure J. Medial prefrontal cortex activity associated with symptom provocation in eating disorders. *Am J Psych*. 2004; 161:1238-46.

Vandereycken W, Van Deth R. Who was the first to describe anorexia nervosa: Gull or Lasègue? *Psychol Med*. 1989; 19(4): 837-45.

Vandereycken W, Van Deth R. From fasting saints to anorexia girls: The history of self-starvation, New York University Press, N.Y., 1994.

Vandereycken W. Emergence of bulimia nervosa as a separate diagnostic entity: review of the literature from 1960 to 1979. *Int J Eat Disord*. 1994; 16(2):105-16.

van Elburg A, Treasure J. Advances in the neurobiology of eating disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2013; 26(6):556-61.

van Son GE, van Hoeken D, Bartelds AI, van Furth EF, Hoek HW. Time trends in the incidence of eating disorders: a primary care study in the Netherlands. *Int J Eat Disord*. 2006; 39(7): 565–9.

van Os J, Kenis G, Rutten BP. The environment and schizophrenia. *Nature*. 2010; 468, (7321): 203–12.

Vaz FJ, Peñas EM, Guisado JA. Bulimia multiimpulsiva y bulimia nerviosa asociada a patología límite: algunas pruebas acerca de su identidad clínica. *Psiquiatr Biol*. 2001; 8(6): 212-8.

Vaz-Leal FJ, Rodríguez-Santos L, García-Herráiz MA, Chimpén-López CA, Rojo-Moreno L, Beato-Fernández L et al. The role of depression and impulsivity in the psychopathology of bulimia nervosa. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2014; 7(1):25-31.

Villa V, Manzoni GM, Pagnini F, Castelnuovo G, Cesa GL, Molinari E. Do coping strategies discriminate eating disordered individuals better than eating disorder features? An explorative study on female inpatients with anorexia and bulimia nervosa. *J Clin Psychol Med Settings*. 2009; 16(4):297-303.

Vitousek K, Manke F. Personality variables and disorders in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Abnorm Psychol* 1994; 103:137-47.

Vize CM, Cooper PJ. Sexual abuse in patients with eating disorder, patients with depression, and normal controls. A comparative study. *Br J Psychiatry*. 1995; 167(1):80-5.

Vohs KD, Bardone AM, Joiner TE Jr, Abramson LY, Heatherton TF. Perfectionism, perceived weight status, and self-esteem interact to predict bulimic symptoms: a model of bulimic symptom development. *J Abnorm Psychol*. 1999; 108:695–700.

von Lojewski A, Abraham S. Personality factors and eating disorders: self-uncertainty. *Eat Behav*. 2014;15(1):106-9.

Wagner A, Barbarich-Marsteller NC, Frank GK, Bailer UF, Wonderlich SA, Crosby RD, et al. Personality traits after recovery from eating disorders: Do subtypes differ? *Int J Eat Disorder*. 2006; 39:276–284.

Waller G. Sexual abuse and the severity of bulimic symptoms. *Br J Psychiatry*. 1992; 161:90-3.

Waller G. Association of sexual abuse and borderline personality disorder in eating disordered women. *Int J Eat Disord*. 1993; 13(3):259-63.

Waller G. Childhood sexual abuse and borderline personality disorder in the eating disorders. *Child Abuse Negl*. 1994; 18(1):97-101.

Waller G. Perceived control in eating disorders: relationship with reported sexual abuse. *Int J Eat Disord*. 1998; 23(2):213-6.

Walsh JME, Wheat ME, Freund K. Detection, evaluation, and treatment of eating disorders; The role of the primary care physician. *J Gen Intern Med*. 2000;15 (8):577–590.

Wang CX, Shuaib A. Involvement of inflammatory cytokines in central nervous system injury. *Prog Neurobiol*. 2002; 67(2):161-72.

Watkins LR, Wiertelak EP, Goehler LE, Smith KP, Martin D, Maier SF. Characterization of cytokine-induced hyperalgesia. *Brain Res*. 1994;654(1):15-26.

Waxman SE. A systematic review of impulsivity in eating disorders. *Eur Eat Disord Rev*. 2009; 17(6):408-25.

Welch SL, Fairburn CG. Sexual abuse and bulimia nervosa: three integrated case control comparisons. *Am J Psychiatry*. 1994; 151(3):402-7.

Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003; 112(12):1785-8.

Wentz E, Lacey JH, Waller G, Råstam M, Turk J, Gillberg C. Childhood onset neuropsychiatric disorders in adult eating disorder patients. A pilot study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2005; 14(8):431-7.

Westen D, Harnden-Fischer J. Personality profiles in eating disorders: rethinking the distinction between axis I and axis II. *Ame J Psychiatry*. 2001; 158: 547-562.

Westerberg-Jacobson J, Edlund B, Ghaderi A. A 5-year longitudinal study of the relationship between the wish to be thinner, lifestyle behaviours and disturbed eating in 9-20-year old girls. *Eur Eat Disord Rev* 2010; 18 (3): 207-19.

White MA. Smoking for weight control and its associations with eating disorder symptomatology. *Compr Psychiatry*. 2012; 53(4):403-7.

Whitnall MH. Regulation of the hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurosecretory system. *Prog Neurobiol*. 1993; 40(5):573-629.

Wildes JE, Marcus MD, Crosby RD, Ringham RM, Dapelo MM, Gaskill JA, et al. The clinical utility of personality subtypes in patients with anorexia nervosa. *J Consult Clin Psychol*. 2011; 79:665–674.

Wilson GT. Psychological treatment of eating disorders. *Annu Rev Clin Psychol*. 2005; 1:439-65.

Wind TW, Silvern L. Parenting and family stress as mediators of the long-term effects of child abuse. *Child Abuse Negl*. 1994; 18(5):439-53.

Winje E, Torgalsbøen AK, Brunborg C, Lask B. Season of birth bias and anorexia nervosa: results from an international collaboration. *Int J Eat Disord*. 2013; 46(4):340-5.

Wittchen HU, Nelson CB, Lachner G. Prevalence of mental disorders and psychosocial impairments in adolescents and young adults. *Psychol Med* 1998; 28:109.

Wonderlich SA, Wilsnack RW, Wilsnack SC, Harris TR. Childhood sexual abuse and bulimic behavior in a nationally representative sample. *Am J Public Health*. 1996; 86(8):1082-6.

Wonderlich SA, Brewerton TD, Jolic Z, Dansky BS, Abbott DW. Relationship of childhood sexual abuse and eating disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997; 36(8):1107-15.

Wonderlich SA, Crosby RD, Mitchell JE, Thompson KM, Redlin J, Demuth G et al. Eating disturbance and sexual trauma in childhood and adulthood. *Int J Eat Disord*. 2001; 30(4):401-12.

Wonderlich SA, Crosby RD, Joiner T, Peterson CB, Bardone-Cone A, Klein M, Vrshek S. Personality subtyping and bulimia nervosa: Psychopathological and genetic correlates. *Psychol Med*. 2005; 35:649–657.

Wonderlich SA, Crosby RD, Engel SG, Mitchell JE, Smyth J, Miltenberger R. Personality-based clusters in bulimia nervosa: differences in clinical variables and ecological momentary assessment. *J Personal Disord*. 2007; 21:340–357.

Yates A. Current perspectives on the eating disorders: I History, psychological and biological aspects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989; 28 (6): 813-826.

Yirmiya R, Pollak Y, Morag M, Reichenberg A, Barak O, Avitsur R et al. Illness, cytokines, and depression. *Ann N Y Acad Sci*. 2000; 917: 478-87.

Zahradnik M, Stewart SH, Sherry SB, Stevens D, Wekerle C. Posttraumatic stress hyperarousal symptoms mediate the relationship between childhood exposure to violence and subsequent alcohol misuse in Mi'kmaq youth. *J Trauma Stress*. 2011; 24(5):566-74.

Zeugmann S, Quante A, Popova-Zeugmann L, Kössler W, Heuser I, Anghelescu I. Pathways linking early life stress, metabolic syndrome, and the inflammatory marker fibrinogen in depressed inpatients. *Psychiatr Danub*. 2012; 24(1):57-65.

Zhang Y, Chun Chen D, Long Tan Y, Zhou DF. A double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib added to risperidone in first-episode and drug-naïve patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256 (Suppl 2):50.

Zhang HW, Li DY, Zhao J, Guan YH, Sun BM, Zuo CT. Metabolic imaging of deep brain stimulation in anorexia nervosa: a 18F-FDG PET/CT study. Clin Nucl Med. 2013; 38(12):943-8.

Zhou Q, Eisenberg N, Losoya SH, Fabes RA, Reiser M, Guthrie IK. The relations of parental warmth and positive expressiveness to children's empathy-related responding and social functioning: a longitudinal study. Child Dev. 2002;73(3):893-915.

Zlotnick C, Hohlstein LA, Shea MT, Pearlstein T, Recupero P, Bidadì K. The relationship between sexual abuse and eating pathology. Int J Eat Disord. 1996; 20(2):129-34.

Zucker, N. L., Losh, M., Bulik, C. M., LaBar, K. S., Piven, J., y Pelphrey, K. A. Anorexia Nervosa and Autism Spectrum Disorders: Guided Investigation of Social Cognitive Endophenotypes. Psychol Bull. 2007; 133(6): 976 - 1006.